

Aus der Nervenlinik
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktoren: Prof.Dr.G.G. Brune, Prof.Dr.R.Tölle
Abteilung: Klinik für Neurologie
Direktor: Prof.Dr.G.G.Brune

Biochemische Untersuchungen an Kopfschmerzpatienten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche
5 vorklinische und theoretische Medizin
6 klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
vorgelegt von
Ulrich Reinecke
aus Wuppertal

1981

Aus der Nervenlinik
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktoren: Prof.Dr.G.G. Brune, Prof.Dr.R.Tölle
Abteilung: Klinik für Neurologie
Direktor: Prof.Dr.G.G.Brune

Biochemische Untersuchungen an Kopfschmerzpatienten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche
5 vorklinische und theoretische Medizin
6 klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
vorgelegt von
Ulrich Reinecke
aus Wuppertal
1981



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster



Das Fach Abteilung für Neurologie der Universität
für das Fach Neurologie der Universität
abgegeben Prof. Dr. H. Themann

Abteilung für Neurologie

Abteilung für Neurologie der Universität
an der Universität der Saarland
Lehrstuhl für Neurologie, 66123 Saarbrücken
Lehrstuhl für Neurologie, 66123 Saarbrücken
Lehrstuhl für Neurologie, 66123 Saarbrücken
Lehrstuhl für Neurologie, 66123 Saarbrücken

Dekan: Prof. Dr. H. Themann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. G. Brune

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Tölle

Aus der Abteilung für Neurologie der Nervenklinik
der westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Referent: Prof. Dr. G. G. Brune Korreferent: Prof. Dr. R. Tölle

Zusammenfassung

Reinecke, Ulrich

Biochemische Untersuchungen an Kopfschmerzpatienten

An 42 Patienten mit gemeiner Migräne im Alter von 20-61 Jahren, davon 33 Frauen, sowie an 8 Patienten mit Muskelkontraktionskopfschmerz im Alter von 22-54 Jahren, davon 6 Frauen, wurden folgende biochemische Parameter in Korrelation zur Diagnose, nicht aber zur aktuellen Schmerzstärke bestimmt: Serotoningehalt der Thrombozyten sowie im 24-Stunden-Urin die 5-Hydroxyindolessigsäure, Dopamin, Noradrenalin (frei), Adrenalin (frei), sowie die Vanillinmandelsäure. Hierbei zeigten sich folgende Ergebnisse: Bei den Migränepatienten statistisch signifikant erniedrigte Serotonin- und 5-Hydroxyindolessigsäurewerte, erhöhtes, statistisch nicht signifikantes Dopamin, statistisch ein indifferentes, leicht erniedrigtes Noradrenalin sowie statistisch signifikant erhöhte Adrenalin- und Vanillinmandelsäurewerte. Bei den Muskelkontraktionskopfschmerzpatienten zeigten sich ein indifferentes Serotonin, eine signifikant erniedrigte 5-Hydroxyindolessigsäure, ein indifferentes Dopamin, statistisch signifikant erniedrigte Noradrenalin- sowie statistisch signifikant erhöhte Adrenalinwerte bei erhöhter Vanillinmandelsäureausscheidung. Im Vergleich beider Kopfschmerzgruppen untereinander fand sich als einziger statistisch signifikanter Unterschied ein erniedrigtes Serotonin ($2P=0,02$) der Migräniker.

Unter Berücksichtigung der bei den beiden Patientengruppen vorhandenen Persönlichkeitsfaktoren Angst und Depression sowie deren Interaktion mit peripheren und zentralen biochemischen Schmerzmechanismen wird anhand der bei beiden Kopfschmerzgruppen trotz quantitativer Unterschiede tendenziell gleichen Meßergebnisse auf eine verminderte Aktivität des serotoninergeren Systems bei teilweise gesteigerten catecholaminergeren Mechanismen geschlossen.

Tag der Promotion: 10.3.81

Biochemische Untersuchungen an Kopfschmerzpatienten

Meinen Eltern

in Dankbarkeit zugeeignet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554825_0032

	<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
Einleitung		3
	Vorbemerkungen über den Schmerz und den Kopfschmerz	3
	Häufigkeit von Kopfschmerzen	4
	Arten des Kopfschmerzes	5
Migräne		11
	Historischer Abriß zur Migräne	11
	Klinik der Migräne einschließlich psychischer Begleiterscheinungen des Anfalles; Persönlichkeit des Migränikers; Erbllichkeit der Migräne	12
	Auslösende Faktoren von Migränekopfschmerzen; Hinweise auf biochemische Mechanismen	17
	Angriffspunkte dieser Mechanismen	19
	Klinisch-pathophysiologische Darstellung der Gefäßreaktionen bei der Migräne	19
	Klinisch-pathophysiologische Schilderung der zentralen Reaktionen bei der Migräne	20
	Periphere und zentrale biochemische Parameter des Migräneanfalles einschließlich biochemischer Schmerzmechanismen	20
	Pathophysiologisch-biochemischer Gesamt Ablauf eines Migräneanfalles	31
Muskelkontraktionskopfschmerz		33
	Ätiologie, Pathophysiologie und -biochemie sowie Klinik des Muskelkontraktionskopfschmerzes	33
Ziel der Arbeit		34
Patienten, Methoden und Material		35
Ergebnisse		38
Diskussion		45
	Gemeine Migräne	45
	Indolamine und Catecholamine unter Berücksichtigung von Persönlichkeitsfaktoren. zentrales und peripheres Zusammenwirken von Indolaminen und Catecholaminen bei der Migräne	45
Muskelkontraktionskopfschmerz		49
	Indolamine und Catecholamine unter Berücksichtigung von Persönlichkeitsfaktoren. zentrales und peripheres Zusammenwirken von Indolaminen und Catecholaminen bei dem MKKS	49

Klinischer und biochemischer Vergleich zwischen Muskel- kontraktionskopfschmerz und Migräne	50
Literaturverzeichnis	53
Meßwerte in tabellarischer Form	57
Danksagung	59
Lebenslauf	60

Der Schmerz als "bellender Wachhund der Gesundheit" ist Ausdruck vieler psychischer und physischer Vorgänge und als solcher Symptom gestörter Funktionsabläufe des Organismus. Mit zunehmender Kenntnis der zugrunde liegenden pathologischen Prozesse der "Schmerzmechanismen" im eigentlichen Sinne, d.h. der anatomischen, physiologischen und biochemischen Grundlagen des Schmerzempfindens überhaupt, haben sich Möglichkeiten der Therapie ergeben, die einen Wandel der Einstellung zum Schmerz mit sich brachten. Stand man dem Schmerz früher als "zentralem Leidenssymptom christlicher Ethik" im religiösen Sinne positiv gegenüber ("unter Schmerzen sollst Du Deine Kinder gebären"), so haben Äther- und Lachgasnarkose, der Gebrauch von Analgetica wie Opiaten, Salicylaten etc. sowie die Möglichkeiten der peripheren und zentralen Schmerzchirurgie, um nur einige Beispiele zu nennen, den Schmerz im Extremfall als überflüssig empfinden lassen (Leriche 1949).

Es ist so möglich, daß die populärwissenschaftlich-medizinischen Kenntnisse in der Bevölkerung allgemein zu einer Verringerung der Bereitschaft, Schmerzen zu ertragen, damit zu leben, sie nicht zu beachten, geführt haben, so daß sich Klagen über Schmerzen in der ärztlichen Praxis häufen. Ein weiterer Grund mag sein, daß die modernen Zivilisationsverhältnisse, wie Rückgang der körperlichen Arbeit, fehlende Abhärtung, Analgetica- und Genußmittelabusus, unregelmäßige Lebensweise zu einer geringeren psychischen Resistenz gegenüber Schmerzen führen. Heyck hält dies bei der ansteigenden Zahl von Kopfschmerzpatienten für möglich (zit. bisher nach Heyck, 1975).

Hier könnten biochemische Substanzen existieren, die infolge eines Mangels den Patienten zum Schmerz disponieren. Die vorliegende Arbeit befaßt sich nur mit der Migräne und dem Muskelkontraktionskopfschmerz, beide werden im übrigen noch kurz klinisch dargestellt.

Der Kopfschmerz ist eines der am weitesten verbreiteten Leiden, zumal in zivilisierten Gegenden. Alle Rassen, beide Geschlechter und jedes Alter sind in unterschiedlichem Maße von verschiedenen Kopfschmerzformen betroffen, wobei soziale, physische und psychische Faktoren eine Rolle spielen. Auch der Ratschlag, sich "keine Kopfschmerzen zu machen", weist auf den nicht immer rein somatischen Ursprung des Kopfschmerzes hin.

Barolin et al. gaben, was die Häufigkeit von Kopfschmerzen angeht, in ihrer Feldstudie weitere Hinweise auf zivilisationsbedingte Unterschiede der Kopfschmerzinzidenz. Sie fanden, daß unabhängig von Beruf (leitend oder ausführend), Familienverhältnissen, Berufseinstellung, Intellekt und Geschlecht sog. Kopfarbeiter doppelt so häufig über Kopfschmerzen klagen wie rein manuell Tätige, was hinsichtlich der Zivilisationsverhältnisse die von Hevck angedeuteten Möglichkeiten stützt. (Barolin, G.S., et al., 1973)

Um einen Eindruck von der Vielschichtigkeit der Ätiologie des Kopfschmerzes zu geben, sei hier die Einteilung des Ad-Hoc-Committees on the Classification of Headache (1962) zitiert; sie hat

anderen Klassifikationen gegenüber den Vorzug der internationalen Gültigkeit und wurde deshalb hier gewählt.

Arten des Kopfschmerz

Einteilung nach dem Ad-Hoc-Committee

1. Vasculärer Kopfschmerz vom Migränetyp

Wiederholte Attacken von Kopfschmerzen, große Variationsbreite in Intensität, Frequenz und Dauer. Die Attacken beginnen gewöhnlich einseitig; sind gewöhnlich mit Anorexie und gelegentlich mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert. Gelegentlich treten vor oder während der Kopfschmerzattacken sensorische, motorische und Stimmungsstörungen auf. Oft familiäre Belastung. Untersuchungsbefunde stützen die Ansicht, daß Verengung und Erweiterung der Kopfarterien in der schmerzvollen Phase eine wichtige Rolle spielen, jedoch entstehen keine permanenten Veränderungen an den betroffenen Gefäßen. Im folgenden sind bestimmte Varietäten des Kopfschmerzes beschrieben, jeder enthält einige aber notwendigerweise nicht alle der oben erwähnten Merkmale:

A. "Klassische" Migräne - Vasculär bedingter Kopfschmerz mit scharf definierten vorübergehenden visuellen und anderen sensorischen oder motorischen Prodromi oder beiden.

B. "Gemeine" Migräne - Vasculärer Kopfschmerz ohne auffallende Prodromi und weniger oft einseitig als A und C. Svnnonyme sind: "atypische Migräne" oder "sick" Kopfschmerz. Bezeichnungen, die bestimmte Beziehungen dieses Kopfschmerztypes zu Umgebung, Beschäftigung, Menstruation oder anderen Variablen erkennen lassen, sind solche Bezeichnungen wie "Sommer", "Montag", "Wochenende", "Erholung", "prämenstrueller" und "menstrueller" Kopfschmerz.

C. "Cluster" Kopfschmerz - Vasculärer Kopfschmerz hauptsächlich unilateral auf einer Seite, gewöhnlich assoziiert mit Gesichtsrötung, Schwitzen, Nasenlaufen und verstärkter Tränensekretion. Kurze Dauer. Gewöhnlich treten die Kopfschmerzen in Gruppen auf, getrennt von langen Remissionen. Identische oder eng verwandte klinische Bilder sind: Ervthrosopalgia (Bing), ciliary oder migrainous Neuralgia (Harris), Erythromelalgia des Kopfes oder Histamin-Kopfschmerz (Horton) und petrosal Neuralgia (Gardner et al.).

D. "Hemiplegische" Migräne und "Ophthalmoplegische" Migräne - Vasculärer Kopfschmerz charakterisiert durch sensorische und motorische Phänomene, welche anhalten während und nach dem Kopfschmerz.

E. "Lower-half" Headache - Kopfschmerz von wahrscheinlich vasculärer Ursache, Hauptlokalisation im unteren Bereiche des Gesichtes. Dieser Gruppe gehören gelegentlich Schmerzsyndrome wie atypische Gesichtsneuralgie, Sluder-Neuralgie sowie die Vidian-Neuralgie an.

2. Muskelkontraktionskopfschmerz

Schmerz oder Gefühl von Spannung, Druck, Verkrampfung. Große Variation in Intensität, Häufigkeit und Dauer, gelegentlich langanhaltend und allgemein suboccipital. Der Kopfschmerz ist assoziiert mit einer anhaltenden Kontraktion der Skelettmuskulatur bei Abwesenheit permanenter struktureller Veränderungen, gewöhnlich als Teil einer individuellen Reaktion auf den Lebensstreß. Die zweideutigen und "unbefriedigenden" Bezeichnungen "Spannungs-", "psychogener" und "nervöser" Kopfschmerz gehören im großen und ganzen zu dieser Gruppe.

3. Kombinierte Kopfschmerz: Vasculärer und Muskel-Kontraktionskopfschmerz

Kombination von vasculärem Kopfschmerz des Migränetyps und des Muskelkontraktionskopfschmerzes kommen häufig zusammen während einer Attacke vor.

4. Kopfschmerz mit nasaler vasomotorischer Reaktion

Kopfschmerz und Störungen seitens der Nase (Verstopfung, Rhinorrhoe, Geschwollensein oder Brennen), wiederholtes Auftreten, sind Folgen von Schwellungen und Ödemen der nasalen und paranasalen Schleimhäute. Es ist nicht bewiesen, daß Allergene, Infektionen oder lokale anatomische Defekte eine Rolle spielen. Der Kopfschmerz betrifft hauptsächlich die vorderen Regionen, er ist leicht oder mittelstark hinsichtlich der Intensität. Die Krankheit ist gewöhnlich als Teil einer individuellen Reaktion auf Streß anzusehen. Häufig wird der Ausdruck "vasomotorische Rhinitis" benutzt.

5. Kopfschmerz im Zusammenhang mit Delusionen, Conversionen und hypochondrischen Zuständen.

Kopfschmerzen bei Krankheiten, bei welchen klinische Störungen in Form von Delusionen oder Conversionsreaktionen bestehen und ein peripherer Schmerzmechanismus nicht nachweisbar ist. Eng verwandt sind die hypochondrischen Reaktionen, bei welchen periphere Störungen, die für den Kopfschmerz verantwortlich sein könnten, minimal sind. Diese werden auch "psychogener" Kopfschmerz genannt.

6. Vasculäre Kopfschmerzen vom Nicht-Migränetyp

Kopfschmerzen assoziiert mit allgemein nicht wiederholt auftretenden Erweiterungen der Kopfarterien.

A. Systemische Infektion - gewöhnlich mit Fieber.

B. Verschiedene Störungen - einschließlich hypoxemische Zustände, Kohlenmonoxydvergiftung, Wirkung von Nitriten und Nitraten und anderen chemischen Substanzen mit gefäßerweiternden Eigenschaften. Coffeinentzugsreaktionen, cerebro-vasculäre Insuffizienz (in einigen Fällen), postcommotionelle Reaktionen, postconvulsive Reaktionen, "Kater"-Reaktion, fremd-protein-Reaktion, Hypoglycämie, Hypercapnie, akute Blutdruckreaktionen (abrupte Erhöhung des Blutdruckes) und einige Zustände mit essentieller arterieller Hypertension (z.B. jene mit früh am Morgen auftretendem Kopfschmerz).

7. Kopfschmerzen, die Folge von Zugwirkungen an intrakraniellen Strukturen sind, meist vasculär oder Massenverschiebungen:

A. Primäre oder metastatische Tumoren der Meningen, der Gefäße oder des Gehirns.

B. Hämatome (epidural, subdural oder parenchymal)

C. Abszesse (epidural, subdural oder parenchymal)

D. Kopfschmerz nach Lumbalpunktion

E. Pseudotumor cerebri und verschiedene Ursachen von Hirnschwellung

8. Kopfschmerzen als Folge von Entzündungen im Kopfbereich

Kopfschmerzen, die Folge von schnell erkennbaren Entzündungen im Bereiche der Kopfstrukturen sind, gelegentlich resultierend aus nicht wieder auftretenden Infektionen, steril oder infektiös.

A. Intracranielle Störungen - infektiöse, chemische oder allergische Meningitis, Subarachnoidalblutung, postpneumencephalographische Reaktion, Arteriitis und Phlebitis.

B. Extracranielle Störungen - Arteriitis und Cellulitis.

9. Kopfschmerzen als Folgezustände von Krankheiten der oculären Strukturen - Kopfschmerzen als Folge-

zustände der Ausbreitung von Effekten von Störungen im Bereiche der oculären Strukturen (z.B. erhöhter intra-oculärer Druck, excessive Kontraktion der oculären

Muskeln, Trauma, Neoplasie, Entzündung).

10. Kopfschmerzen als Folgezustände von Krankheiten der Hörstrukturen - Kopfschmerzen als Folgezustände der Ausbreitung der Wirkungen von Störungen, die die Hörstrukturen in Mitleidenschaft ziehen (z.B. Trauma, Neoplasie, Entzündung).

11. Kopfschmerzen als Folgezustände von Krankheiten im Bereiche der Nase und der Nebenhöhlen - Kopfschmerzen als Folgezustand der Ausbreitung von Effekten von Störungen im Bereiche der Nase und der Nebenhöhlen (z.B. Trauma, Neoplasie, Entzündung oder Allergene).

12. Kopfschmerz als Folgezustand von Erkrankungen der dentalen Strukturen - Kopfschmerz als Folgezustand der Ausbreitung von Effekten von Störungen im Bereiche der dentalen Strukturen (z.B. Trauma, Neoplasie oder Infektion).

13. Kopfschmerz als Folgezustand von Krankheiten anderer cranieller oder Nackenstrukturen - Kopfschmerz als Folgezustand einer Ausbreitung von Schmerzen seitens Störungen von Strukturen des Kopfes und des Nackens (Periost, Gelenke, Ligamente, Muskeln oder Rückenmarkswurzeln).

14. Cranielle Neuritiden - Verursacht durch Trauma, Neoplasie oder Infektion.

15. Cranielle Neuralgien - Trigeminusneuralgie
(Tic douloureux) und Glossopharyngeus-Neuralgie.

Die Schmerzen sind einschießend, gewöhnlich in schneller Folge für einige Minuten oder länger, sie sind limitiert auf einen Teil oder auf die Gesamtheit des betroffenen Nerven.

Formen der Migräne und des Muskelkontraktionskopfschmerzes

Die vorliegende Arbeit befaßt sich speziell mit klinischen und biochemischen Aspekten der Migräne und der Muskelkontraktionskopfschmerzen; aus diesem Grunde seien folgende nähere Erläuterungen gegeben.

Migräne

In der Geschichte der Migräne findet sich als ältestes Dokument eine Schilderung verschiedener typischer Migräneanfälle, abgetrennt von Kopfschmerzen anderer Ätiologie, auf einer mittelbabylonischen Keilschrifttafel (ca 1000 v.Chr.). Sprachlich leitet sich die Migräne von "Hemikranie" ab, ein Begriff, der auf Galen zurückgeht, der mit seiner Humoralpathologie eine gestörte Verbindung extra- und intracranieller Gefäße annahm, wobei schlechte Dünste und Flüssigkeiten aus dem Körper, besonders der Galle, zurückgehalten würden. Interessant ist, daß schon im 17. Jahrhundert der schweizer Arzt Wepfner den mechanisch-hämodynamischen Charakter der Migräne erkannte, das Arterienklopfen als das Schmerzhafteste des Anfalles ansah und dies auf Blutstagnation sowie auf mangelnde Rückresorption von durch die Gefäße getretenem Serum zurückführte. Damit hatte er die

Ergebnisse späterer Forschungen vorweggenommen. Tissot (1790), der sich um Abgrenzung und Definition der Migräne bemühte und diese als stets halbseitigen (hemikranie), heftigen periodischen und stets plötzlich anfallenden Schmerz ansah, setzte dann Liveing 1873 entgegen, daß auch nicht halbseitige, nicht streng anfallsweise Schmerzen zur Migräne zu zählen seien. Auf die neueren und zur Zeit gültigen Theorien wird weiter unten eingegangen. Einen Eindruck über die Klinik des Migränekopfschmerzes mögen die folgenden Erläuterungen geben:

Augenmigräne (ophtalmische Migräne, klassische Migräne)

Sie geht vor oder weniger während des Anfalles mit Sehstörungen einher, die meist bis zu 30 Minuten dauern können. Es handelt sich dabei um Licht-Farb-Flimmererscheinungen die teilweise oder völlige Gesichtsfeldausfälle nach sich ziehen und meist reversibel sind. Von diesen Reizerscheinungen und Flimmererscheinungen (Flimmerskotomen) sind meist beide Augen betroffen. Als Vorboten dieser Flimmerskotome können von Patient zu Patient wechselnde, individuell jedoch konstante psychische Symptome wie Euphorie, hellwaches klares Denken, sowie ein Gefühl ungewohnter körperlicher Leistungsunfähigkeit auftreten. Auch das Gegenteil, Mattigkeit, Reizbarkeit, depressive Verstimmung ist möglich, ebenso Überempfindlichkeit von Geruch und Gehör, Heißhunger, Lichtscheu und Schlaflosigkeit. Körperlich objektivierbare Prodromi sind Blässe und Schloffheit der Gesichtszüge sowie Halonierung und Glanzlosigkeit der Augen. Der eigentliche Kopfschmerz hat meist hämmernden, klopfenden, pulssynchronen

Charakter, kann auf die Augenregion oder die Stirn-Schläfenregion begrenzt bleiben, sich aber auch auf eine Schädelhälfte, beide Schädelhälften gleichzeitig oder beide im Wechsel ausbreiten. Auch andere Lokalisationen des Schmerzes am Kopf sind möglich. Schmerzcharakter und Intensität sind wechselnd, ebenso die Dauer (meist 8 - 14 Stunden). Der Schmerz kann den Patienten völlig niederwerfen, so daß er sich nur noch ins Bett zurückziehen kann. Übelkeit, Erbrechen, Angst- und Lichtscheu tragen dazu bei. Am Ende des Anfalles stehen Erschöpfung und Schlaf.

Äußerlich sichtbar sind im Anfall Gesichtsblässe, Erweiterung und verstärkte Pulsaktion sowie Druckdolenz der Arteria temporalis und eine durch verstärkte Blutfülle imponierende Prominenz der Venen im Stirn-Schläfenbereich. Übelkeit und als häufige Folge Erbrechen treten mit Beginn oder öfter im Verlauf der Kopfschmerzen auf, ebenso abdominelle Koliken. Nach schweren Anfällen sind länger dauernde Nachschmerzen, eine Druckempfindlichkeit der Schläfenarterie, Muskelspannungsschmerzen und Druckschmerzhaftigkeit der Nervenaustrittspunkte möglich.

Gemeine Migräne

Diese ist, was Periodizität und anfallweises Auftreten angeht, einerseits mit der opthalmischen Migräne identisch, nur daß Augenerscheinungen fehlen, die aber bei einem neuen Anfall auch auftreten können, so daß bei manchen Patienten mal die eine, mal die andere Form beobachtet wird.

Andererseits fallen unter diesen Begriff auch Schmerzen, die dem Kater-Kopfweh ähnlich sind, und weniger anfallsweise denn chronisch verlaufen. Der Schmerz ist weniger stark und hier diffus in der Stirn und der Augengegend lokalisiert, auch in der Schläfengegend oder über der Schädelkonvexität. Bisweilen wird er als pulsierend empfunden oder als bohrend, drückend, stechend. Die Zugehörigkeit dieses Typs zu gemeinen Migräne gründet sich darauf, daß auch hier Begleiterscheinungen auftreten können, die der opthalmischen Migräne oder dem oben geschilderten ersten Typus zuzurechnen sind, daß "echte" Migräneanfälle in mehr oder weniger konstantem Wechsel mit diesem Typ auftreten können und eine gemeinsame genetische Grundlage beider Typen der gemeinen Migräne statistisch bewiesen ist.

Migraine accompagnée

Die Migraine accompagnée (hemiplegische Migräne) umfaßt Kopfschmerzen mit neurologischen Herdsymptomen. Eine Sonderform der Migraine accompagnée ist die opthalmoplegische Migräne.

Die Migraine accompagnée geht mit Halbseitenkopfschmerz und neurologischen Reiz- und Ausfallserscheinungen einher, die meist reversibel sind und sich einseitig im Gesicht, den Extremitäten, sowie in einer gestörten Sprache manifestieren.

Im einzelnen sind dies Reizerscheinungen und Gefühlsstörungen - ausfälle, die auch einmal die ganze Körperhälfte betreffen können.

Die Sprachstörungen (Aphasie, Paraphasie) äußern sich

in Wortfindungsstörungen und überhaupt fehlender oder ganz falscher Aussprache.

In gleicher Weise wie das sensible System kann auch das motorische System, wie bei den Sprachstörungen schon beschrieben, befallen sein. Ausfall- und Reizsymptome können sich bis zur Halbseitenlähmung der oberen, der unteren oder beider Extremitäten entwickeln (hemiplegische Migräne!). Diese Lähmungen sind meist reversibel.

Epileptische Anfälle vom Halbseiten-(Jackson-)typ, Bewußtseinsverlust, Schwindel, Stand-Gang- und Bewegungsablaufunsicherheit, Gleichgewichtsstörungen sind ebenfalls möglich, aber weniger häufig.

Eine besondere Form der Migräne ist die

Ophthalmoplegische Migräne

Die schweren, halbseitigen Migränekopfschmerzen gehen mit Augenmuskellähmungen einher. Nach Heyck dürfte es sich hier weniger um die eigentliche Migräne denn um eine Reihe von Erkrankungen handeln, die das Bild einer ophthalmoplegischen Migräne vortäuschen (Gefäßanomalien wie basale Aneurysmen, entzündliche Erkrankungen der basalen Anteile der Hirnhäute, Tumoren im Clivusbereich u.a.m.).

Betroffen ist vorzugsweise der N. oculomotorius, weniger die Nn. abducentes und trochlearis auf der Seite des Kopfschmerz, wobei die Lähmung mehr oder weniger vollständig sein kann und in der Regel gegen Ende des Schmerzanfalles beginnt. Die Rückbildung nimmt Tage bis Wochen in Anspruch.

Cluster-Kopfschmerz

Hinsichtlich des mit der Migräne verwandten Cluster-Kopfschmerz sei auf die kurze Beschreibung des Ad-Hoc-Committees (s.O.) verwiesen.

Psychische Begleiterscheinungen der Migräne

Einige dieser Erscheinungen wurden schon bei der opthalmischen Migräne geschildert. Im Anfall kann der Kranke psychisch stark alteriert sein, was sich in Depressionen, Angst, Erregungszuständen und Verwirrtheit äußern kann. Auch Denkstörungen und suizidale Impulse können ^{zu} diesem psychotischen Bild gehören. Halluzinationen und Dämmerzustände lassen an delirante Zustände denken.

Persönlichkeit des Migränikers

Es ist häufig versucht worden, die Persönlichkeit der Migränekranken außerhalb des Anfalles zu charakterisieren. Sie sind als ängstlich - selbstantreibend, hartnäckig - ausdauernd, besessen - perfektionistisch und Ressentiment geladen beschrieben worden. (Henryk Gutt et al, 1973; zit.n.Bakal, 1975). Mitchell und Mitchell (1971 zit.n.Bakal, 1975) fassen das Verhalten von Migränikern so zusammen: defensiv, mit charakteristischen Angst - Feindschaft - Interaktionsmustern, zusätzlich ängstlich, leistungsorientiert, perfektionistisch, überkontrolliert und routinegebunden. Hevck (1975) beschreibt Reizbarkeit, Ungeduld und depressive Wesenszüge, seltener schizoide Veranlagungen.

Erblichkeit der Migräne

Das familiär gehäufte Vorkommen von Migränekopfschmerzen legte die Annahme eines Erbleidens nahe. Neuere Ergebnisse lassen einen multifaktoriellen (plurigenen) Erbmodus annehmen, wobei die Anlage zum Leiden durch somatische (Geschlecht) und exogene Faktoren, auf die im folgenden eingegangen wird, das Leiden mehr oder weniger manifest werden lassen (zit.n. Heyck 1975).

Auslösende Faktoren der Migräne

Hinsichtlich der exogenen Faktoren spielen die sogenannten Auslöser eine wichtige Rolle. Hierzu zählen viele verschiedene Faktoren. Bekannt ist z.B., daß Lichteffekte wie glitzernde Schnee- oder Wasserflächen, Wechsel von Licht und Schatten (Fahren durch eine Baumallee, Gehen am Lattenzaun), Fernsehflimmern und Wechsel von Licht- und Farbkontrasten überhaupt zu einem meist ophthalmischen Migräneanfall führen können. ("photogene Migräne")

Auch endokrine Faktoren sind als auslösende Faktoren zu nennen.

Weit verbreitet (auch sprichwörtlich und z.T. zutreffend) sind die Beziehungen zwischen Migräneanfällen und menstruellem Zyklus. So sind Anfälle häufig mit der Monatsblutung verbunden, bei Schwangerschaft oder in der Menopause sistiert das Leiden. Seltener treten Anfälle auch während der Gravidität neu oder verstärkt auf, desgleichen vor oder kurz nach einer Geburt. Bei Kindern sind Fälle bekannt, in denen mit Auftreten der

ersten Monatsblutung das Leiden aufhört. Als weiteres Beispiel hierzu seien die Ovulationshemmer genannt, unter deren Einnahme Migränekopfschmerzen erstmalig oder verstärkt auftreten können. Auch Genuß- und Nahrungsmittel können Migräneanfälle auslösen. Alkoholika, Schokolade, Milchprodukte (Käse etc.) und manche Obstsorten sind hier die wichtigsten "Trigger".

Desgleichen spielen Klimabedingungen eine wichtige auslösende Rolle. Föhn, Tiefdruckgebiete und Gewitter, Jahreszeiten (im Herbst und Frühjahr häufigeres Auftreten) sowie "weiches", mehr mittelmäßiges Klima sind als Auslöser bekannt.

Ein Mißbrauch von Schmerzmitteln (Phenacetin, Paracetamol) und auch andere schmerzbekämpfende Substanzen können dazu beitragen, daß Anfälle häufiger auftreten, was als *circulus vitiosus* angesehen werden kann, da Kopfschmerzpatienten prophylaktisch diese Mittel einnehmen und ihr Leiden so paradoxerweise begünstigen.

Psychische Einflüsse wie Ärger, Frustration, persönliche Probleme und unterdrückte Feindseligkeit können einen Anfall auslösen, (Henrvk - Gutt et al. 1975), aber auch freudige, nicht belastende Eindrücke. Dauerbelastungen hingegen, z.B. KZ-Aufenthalt, scheinen Anfälle zum Verschwinden zu bringen. (Friedmann., 1970) zit.n. Nevck (1975).

So, wie verstärkte Anspannung zum zeitweiligen Verschwinden der Kopfschmerzanfälle führen kann, können Anfälle in Perioden der Entspannung häufiger auftreten. Dies ist meist der Fall, wenn Migräniker über das gewohnte Maß

hinaus schlafen ("Sonntags-, Ferienmigräne") und daraufhin Kopfschmerzen bekommen.

Andere körperliche Leiden, wie Nierenerkrankungen, Bluthochdruck, Arteriosklerose, Gallenleiden etc. begünstigen das häufige Auftreten von Migränen, ebenso Traumata wie Gehirnerschütterung und Schleudertrauma der Halswirbelsäule (zit. bisher n. Heyck 1975)

Die Hinweise auf die Erbllichkeit des Leidens, das man so als "inborn error" bezeichnen kann, sowie Zahl und Verschiedenheit o.a. Auslöser lassen auf einen defekten biochemischen Mechanismus schließen, der das Leiden begünstigt.

Pathomechanismus der Migräne

Als "Angriffspunkt" dieser Mechanismen kommen schon klinisch (s.o.) das Gefäßsystem und das ZNS in Frage.

Gefäßsystem

Auch heute werden bei der Migräne periphere Mechanismen, insbesondere des Gefäßsystems sowie zentrale Mechanismen angenommen. Allgemein akzeptiert ist, daß Gefäßfaktoren einen wichtigen pathogenen Mechanismus im Rahmen der Migräne darstellen, dessen Natur aber im einzelnen noch nicht geklärt ist. Insgesamt gesehen wird in der Prodromalphase eine Vasokonstriktion und im Anfall eine Vasodilatation mit erhöhter Gefäßpermeabilität und einer darausfolgenden "serösen Entzündung" angenommen. Daß vasculäre Faktoren beteiligt sind, zeigt auch die Gesichtsthermographie, die nach Lance (1973) in der Mehrzahl der Fälle von

Migräne auf der Kopfschmerzseite eine niedrigere Temperatur erbrachte und somit eine Minderdurchblutung nahelegte.

Zentrales Nervensystem

Die Bedeutung zentraler Mechanismen mag schon aus den Schilderungen von Patienten hervorgehen, die über Übelkeit, Erbrechen, Depressionen, delirante Zustände und Prodromi, wie sie bei der ophtalmischen Migräne geschildert werden, klagen. Was die neurologischen Reiz- und Ausfallserscheinungen bei der ophtalmischen Migräne, der ophtalmoplegischen und der hemiplegischen Migräne angeht, ist es möglich, daß die intracraniellen Gefäße ähnlich reagieren wie die extracraniellen, so daß eine cerebrale Mangeldurchblutung, die zum ischämischen, mehr oder minder reversiblen cerebralen Insult führt, für diese Symptome verantwortlich ist. Ob dies auch für die anderen o.a. Symptome gilt oder ob diese mehr durch die weiter unten aufgeführten biochemischen Prozesse bedingt sind, ist nicht ganz klar, aber wahrscheinlich.

Für den zentralen - vasculär und/oder biochemischen - Mechanismus sprechen weiterhin EEG - Befunde, die Hevck u.v.a. als hypersynchrone Paroxysmen beobachteten. (zit.n.Hevck, 1975).

Pathobiochemische Mechanismen

Das klinische Bild eines Migräneanfalles ließ die Vermutung aufkommen, daß biochemische Mechanismen bei der Pathogenese des Migräneanfalles von Bedeutung sind.

Hierbei ist den Catecholaminen, Indolaminen aber auch anderen biologisch aktiven Substanzen Aufmerksamkeit geschenkt worden.

Die Catecholamine Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin leiten sich letztendlich aus den Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin ab, aus denen sie über Dopa gebildet werden. Im Zentralnervensystem kommt das Dopamin als Neurotransmitter besonders in den Stammganglien vor, ein Mangel an Dopamin führt zum Parkinsonismus. Noradrenalin wird im Zentralnervensystem, den sympathischen Ganglienzellen sowie dem Nebennierenmark gebildet.

Neben seiner Funktion als Neurotransmitter übt es folgende Kreislaufwirkungen aus: Konstriktion von Arterien und Venolen, dadurch Widerstandserhöhung im Kreislaufsystem mit erhöhtem systolischen und diastolischen Druck bei geringer Herz- und Stoffwechselbeeinflussung. Das Adrenalin, das im NNR-Mark gebildet wird, hat als Herz- und Stoffwechselhormon folgende Wirkungen: Tachycardie und Anstieg des systolischen Blutdruckes, gesteigerten Grundumsatz, Blutzuckererhöhung durch Glykogenolyse, Fettsäurerhöhung durch Lipolyse, Bronchialerweiterung und Leukocytose. Stoffwechsel- und cardiale Wirkungen werden als Stress- oder Alarmwirkungen des Adrenalins beschrieben. Hauptabbauprodukt des Adrenalins und Noradrenalins ist die Vanillinmandelsäure (VMS).

Das Serotonin (5-HT, 5-Hydroxytryptamin) leitet sich von der Aminosäure Tryptophan ab. Als Neurotransmitter kommt es in einzelnen Hirnregionen in unterschiedlicher Konzentration vor. Bezüglich der Wirkung s.u. Haupt-

vorkommen in der Peripherie sind u.a. die sog. "argentaaffinen" Zellen des Darmtraktes, wo das Serotonin gebildet wird, sowie die Thrombocyten, die das Serotonin speichern, (Da Prada und Pletscher 1970). Seine Kreislaufwirkungen sind dosisabhängig vaso-konstriktorisch und - dilatatorisch, auch die glatte Muskulatur der Bronchien und des Darmes wird beeinflußt. In phvsiologischer Konzentration wirkt es auf große Arterien und Venen vasokonstriktorisch und auf Arteriolen und Capillaren vasodilatatorisch. Eine detaillierte Übersicht hierzu geben Anthony et al. (1969). Hauptabbauprodukt ist die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES).

Hinsichtlich der Biochemie der Migräne stellen Sicuteri et al. 1961 im Migräneanfall eine erhöhte Ausscheidung der 5-Hydroxyindolessigsäure fest. Die im Urin erscheinende 5-HIES stieg von durchschnittlich 4 auf 10,6 mg. Wenig später wies Sicuteri (zit.n. Fanchamps 1975) im Anfall eine gesteigerte Ausscheidung der Vanillinmandelsäure nach.

Curran (1966), Hinterberger und Lance konnten Sicuteris Ergebnisse im wesentlichen bestätigen. Sie fanden bei der Mehrheit ihrer Patienten, daß die 5-HIES während der ersten 12 Stunden des Kopfschmerzes vermehrt ausgeschieden wird, ebenso die Vanillinmandelsäure. Der Plasmaspiegel vom 5-Hydroxytryptamin fiel bei Beginn der Kopfschmerzen ab und blieb im Anfall niedrig.

Anthony, Hinterberger und Lance zeigten später (1967), daß das Serotonin vor Beginn der Kopfschmerzen ansteigt,

um dann o.a. Abfall im Plasma zu zeigen.

Deanovic et al. (1975) gaben weitere Hinweise auf die vermutliche Rolle des 5-HT. Bei ihnen stieg die 5-HIES im Urin während des Kopfschmerzverlaufes an, nach dem Anfall kam es zu einer erniedrigten Ausscheidung sowohl der 5-HT als auch der 5-HIES. Den Abfall des 5-HT im Anfall konnte auch Rydzewski (1976) im Vollblut nachweisen. Jedoch stimmen nicht alle Untersuchungen mit den bisher zitierten Arbeiten überein.

Curzon et al. (1966) wiesen bei nur 2 von 9 Patienten einen Anstieg von 5-HIES im Urin nach, eine erhöhte VMS-Ausscheidung zeigte sich nicht.

Anthony und Hinterberger (1975) zeigten zwar erneut im Anfall einen Plasmaabfall des 5-HT und einen Anstieg im Urin, aber Adrenalin und Noradrenalin änderten sich vor, während und nach dem Kopfschmerz sowohl im Urin als auch im Plasma nicht, was den früheren Berichten über einen Anstieg der VMS widerspricht.

Im Kopfschmerzintervall fanden Kangasniemi et al. (1970) keine signifikanten Unterschiede bei der 5-HIES sowie der VMS im Urin im Vergleich mit Kontrollen, wohingegen Curzon 1968 eine eher erniedrigte Ausscheidung von 5-HIES im Intervall angibt.

Die weitere biochemische Forschung beschäftigte sich mit den Enzymen, die das Indolamin - und bzw. Catecholaminstoffwechsel katalysieren.

Sicuteri et al. (1972) konnten anhand der Thrombozytenmonoaminoxidase von Migränikern einen verminderten Umsatz von C^{14} benzylamin beobachten.

sandler et al. (1976), die der Thrombozytenmonoaminoxidase von "normalen" und phenyläthylaminsensitiven Migränpatienten im freien Intervall Phenyläthylamin, Tyramin, Dopamin und Serotonin anboten, entdeckten für alle Substanzen einen Vergleich zur Kontrolle verminderten Umsatz pro Zeiteinheit, woraus auf einen Defekt der MAOA, die Noradrenalin und Serotonin umsetzt, und der MAOB, die Phenyläthylamin umsetzt, geschlossen werden kann. Tyramin und Dopamin werden von beiden Formen umgesetzt.

Bussone et al. (1977) konnten ebenfalls im kopfschmerzfreien Zustand eine reduzierte MAO-Aktivität messen, die bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerz noch stärker ins Auge fiel als bei Migränikern.

Interessant sind weiterhin die biochemisch-pharmakologischen Untersuchungen, die die Rolle der diätetischen Auslöser von Migräneanfällen erhellten.

Smith et al. (1971) sowie Friedmann (1971) beschrieben, daß eine sympathomimetische Substanz, das Tyramin, welches in Molkereiprodukten, Räucherfisch und mancherart Alkoholika vorkommt, bei Migränikern gehäuft Anfälle auslöst. Inkubationsversuche, bei denen Tyramin Thrombozyten zugesetzt wurde, zeigten zudem, daß das Tyramin aus Thrombozyten von Migränpatienten vermehrt Serotonin freisetzt. (Dalsgaard-Nielsen et al. 1974). Ebenso wie das Tyramin kann auch das Phenyläthylamin, von dem sich chemisch alle Catecholamine ableiten lassen, Migräneanfälle auslösen. Es kommt in Schokolade, manchen Käsen und Rotweinen vor. (Sandler et al. 1974).

Weitere biochemischen Forschungen ergaben, daß auch andere Substanzen an der Pathogenese des Migräneanfalles beteiligt sind, die nicht nur den vasculären Teil der Migränekopfschmerzen betreffen, sondern auch allgemein für Kopfschmerzen und Schmerz an sich verantwortlich sind.

Wolff (s.o.) fand in der perivascularären Ödemflüssigkeit ein Polypeptid vom Plasmakinintyp, das er als Neurokinin bezeichnete. Plasmakinine entstehen aus den Vorläufern von Plasmakininogenen, diese sind im Anfall erniedrigt (Wolff, zit.n. Fanchamps 1975), so daß man auf verstärkte Bildung während der Kopfschmerzphase schließen kann. Plasmakinine haben schmerzauslösende Wirkungen. Plasmakinine werden unter Einfluß von Anoxie, Entzündung, Trauma und Infektion vermehrt gebildet. Der Mechanismus der Bildung ist einer Kettenreaktion vergleichbar, die von α_2 -Globulinen des Serums ausgehend, aus Praekallikrein mit Hilfe des Enzyms Praekallikreinase Kallikrein entstehen läßt, das einerseits wieder aus unwirksamen Vorstufen (Kininogenen) vermehrt Kinine entstehen läßt, deren Hauptvertreter das Bradykinin ist. (zit.n. Greenberg-Palmer 1978).

Neuere Forschungen gehen dahin, den Plasmakininen einen nicht direkt schmerzstimulierenden Effekt zuzuschreiben, sondern eine vermehrte Freisetzung von Prostaglandinen unter Einfluß der Plasmakinine anzunehmen. (Greenberg-Palmer 1978).

Prostaglandine sind eine Gruppe biologisch aktiver Fettsäuren, die sich von der Arachnidon- und Linolensäure ableiten. Der Mechanismus der Bildung ist ziemlich komplex. Als "Auslöser" findet man wiederum Trauma,

Hitze, Anoxie, kurz jeden zellmembranschädigenden Mechanismus. Prostaglandine könnten die sensiblen Nervenendigungen direkt reizen oder diese gegen andere, o.a. Stimuli (Histamin, Serotonin, Bradykinin) sensibilisieren. Es wird vermutet, daß das simultane Wirken der Prostaglandine und der o.a. Substanzen erst nervale Schmerzrezeptoren so reizen kann, daß Schmerz entsteht. (zit.n. Greenberg-Palmer 1978). Auf der Kopfschmerzseite wird Histamin vermehrt aus Mastzellen freigesetzt (Sicuteri, 1965, zit. n. Fanchamps, 1975), das die Permeabilität der Gefäße und die Transsudation von Plasmakininen begünstigen soll.

Neben der gefäßaktiven Wirkung des Serotonin scheint dieses auch einen permeabilitätserhöhenden Effekt und damit (mit Ansteigen im Anfall) eine permissive Wirkung auf Plasmakinine zu haben (zit.n. Fanchamps, 1975), was Sicuteri et al. nachwiesen, indem sie Minuten nach vorheriger Bradykinininjektion in eine Handrückenvene Serotonin injizierten und einen heftigen Schmerz erzeugten. Allein war keine Substanz in der Lage, Schmerzen auszulösen. Ein peripher erhöhtes freies Serotonin scheint somit auch schmerzsensibilisierend zu wirken (Sicuteri et al. 1965, zit.n.Fanchamps 1975).

Klinisch ist bei, wie bereits erwähnt, der Migräne eine zentrale Beteiligung zu vermuten. Es fragt sich, inwieweit dies mit zentralen biochemischen Schmerz - und anderen Mechanismen im Zusammenhang steht. Besonders interessierte die Frage, ob auch cerebrale Änderungen

im 5-HT-Stoffwechsel auftraten. Direkte Messungen der 5-HIES im Liquor cerebrospinalis zeigten im Anfall nicht signifikante Anstiege bzw. Abfälle (Kangasniemi (1972) et al., Poloni et al. 1974).

Klinische, tierexperimentelle und pharmakologische Beobachtungen gaben aber indirekte Hinweise, die eine zentrale Beteiligung bei Migränkopfschmerzen vermuten lassen, wobei die Kenntnisse serotoninerger Mechanismen von großer Hilfe war.

Das Seroton scheint bei vielen Abläufen im ZNS eine Rolle zu spielen, so bei der Temperaturregulation, Sexualverhalten, Algesie bzw. Analgesie, Schlaf-, Gemüts- und Geisteszuständen und Anfallsleiden.

(Chase, Murphv, 1973). Wenn bei der Migräne eine wie auch immer geartete zentrale Stoffwechselstörung des 5-HT besteht, so müßte dieses auf o.a. Mechanismen Auswirkungen zeigen. In der Tat fällt klinisch auf (s.a.oben), daß Migräneanfälle mit zentral deutbaren Symptomen wie hochgradigen Angst- und psychotischen Zuständen, Depressionen, natürlich Schmerz, Schlaf und Erbrechen im Zusammenhang stehen. Gemütszustände freudig~~er~~ oder belastender Art, Frustration (kontrollierte Aggression) können mit einem Anfall einhergehen.

Pharmakologisch ließen sich zentrale Störungen des 5-HT Metabolismus bei Patienten mit "idiopathischen" Kopfschmerzen nachweisen. Fiancalucci (zit.n.Sicuteri, 1976) zeigte, daß Patienten mit andauerndem Kopfschmerz bzw. im Anfall gegenüber LSD 25 und Psylocybin - beides sind 5-HT-Antagonisten - stärker reagieren als Normal-

personen, dies gilt auch insbesondere Halluzinationen betreffend, die bei diesen Patienten auftraten.

Apomorphin bewirkt als spezifischer Dopamin -Rezeptor Aqonist bei Patienten mit täglichem Kopfschmerz in ansonsten nicht emetischen Dosen Erbrechen oder Würgen, wobei neben dem Serotonin insbesondere dopaminerge Stoffwechselwege eine Rolle spielen; weitere Versuche mit Dopamingabe führten zu ähnlichen Resultaten.

(Sicuteri 1974, 1976).

Sicuteri (1974, 1976) sieht dies als Ausdruck einer Hypersensitivität cerebraler Rezeptoren aufgrund eines Mangels an cerebralem 5-HT. Eine solche Hyper-

sensitivität zeigten schon Franchi et al. (1970) bei Migränikern in der Peripherie: Im Anfall ergab sich eine verstärkte Reaktion (erhöhter Venendruck) bei intravenöser Applikation von Serotonin, Noradrenalin und Adrenalin, verglichen mit der kopfschmerzf freien Phase, in Handrückenvenen. Diese Hypothese ließ sich auch pharmakologisch weiter untermauern.

Serotonin freisetzende Mittel wie das Reserpin, das bei Migränikern Attacken bewirken kann (Kimball et al. 1960, zit.n. Curran et al.) führten bei Kopfschmerzpatienten nicht nur öfter als bei Gesunden zu depressiven Zuständen, sondern auch zu diffusen Hyperalgesien (bei 2 von 23 Patienten Sicuteris). Ein ähnliches Bild ergab sich nach Gabe des 5-HT-Syntheseblockes Parachlorophenylalanin (PCPA), wobei einige der Patienten Sicuteris auch ein leichtes Fieber entwickelten.

Sicuteri deutet diese Schmerzen als zentral und folgerte, daß das 5-HT im ZNS von Migränapatienten erniedrigt oder der Metabolismus gestört sein könnte. Hierzu passen noch die klinisch-pharmakologischen Untersuchungen Sicuteris, (1975) der mit 5-HT-Vorläufern wie 1-Trvptophan bzw. 1-5-Hydroxytrvptophan ebenfalls eine Besserung von Migränekopfschmerzen erreichen konnte. Als Nebeneffekte traten Müdigkeit oder Schlaf, manchmal auch Verbesserung oder Verschlechterung von Depressionen, die mit der Migräne einhergehen, auf, was die Rolle des 5-HT im ZNS stützt.

Im Zusammenhang mit Schmerz scheint das Serotonin als Neurotransmitter die Schmerzempfindlichkeit herabzusetzen, ein Mangel an synaptischem Serotonin zeigt den entgegengesetzten Mechanismus. Dies haben Tierversuche pharmakologischer, elektrophysiologischer und Läsionen im ZNS setzender Art ergaben. (Messing et al. 1977). Interessant ist, daß, ebenfalls im Tierversuch mit o.a. Methoden, das Serotonin die Analgesie auf Morphin beeinflusst, und zwar derart, daß ein erniedrigtes zentrales Serotonin die Morphinanalgesie abschwächt.

Opiate scheinen die Wirkungen der sog. Enkephaline zu imitieren, indem sie deren Rezeptoren besetzen. Enkephaline bewirken Analgesie und Euphorie, ein Mangel führt zu gestörter Nociception (Greenberg et al. 1978), was klinisch und pharmakologisch für Migräniker zutreffen könnte. Dazu paßt, daß die Reaktion auf Apomorphin bei Kopfschmerzpatienten stärker ist, und zwar insofern, als man auch hier auf eine Hyper-

sensitivität von Enkephalin-(Opiat-)rezeptoren schließen kann, aufgrund eines wie auch immer gearteten Mangels an Rezeptoragonisten. Trifft dies zu, so scheinen Serotonin- und Enkephalinstoffwechsel eng verbunden zu sein und der vermutete 5-HT-Mangel bei Migränikern mit einem funktionellen (?) Enkephalinmangel einherzugehen.

Zu der peripher schmerzsensibilisierenden Rolle eines peripher erhöhten freien Serotonin käme dann noch eine zentrale durch Mangel an Serotonin.

Es ist möglich, daß hier auch andere Neurotransmitter eine Rolle spielen. Das Dopamin, für das Sicuteri bei Kopfschmerzpatienten ebenfalls eine Supersensitivität annimmt (Apomorphin, o.a.) scheint im Zusammenwirken mit Serotonin zentral schmerzhemmende Wirkungen zu haben. (Sicuteri, 1977)

Amphetamin, das Noradrenalin und Dopamin aus zentralen Synapsen freisetzt, führt nicht nur zu erhöhter Wachsamkeit, motorischer Aktivität, Alarmbereitschaft, vermindertem Appetit, sondern auch zu vermindertem Schmerzempfinden.

Daß das Noradrenalin, dem als Neurotransmitter schon im Rückenmark eine schmerzhemmende Wirkung zukommt, auch auf höherer zentraler Ebene schmerzhemmend wirkt, zeigt sich anatomisch daran, daß sich im periventriculären Grau und periaquäduktalen Grau von Medulla oblongata, Brücke, Mittel- und Zwischenhirn noradrenerge Neuronen in enger Nachbarschaft zu Opiatrezeptoren befinden. Es ist beschrieben worden, daß möglicherweise durch Amphetamin freigesetztes Noradrenalin hier die Opiatanalgesie verstärkt. (zit.n. Greenberg-Palmer, 1978).

Die Empfindlichkeit der Migränapatienten gegenüber PCPA bzw. Reserpin werden hier als latente (Sicuteri, 1974, 76) Prädisposition zum Kopfschmerz, als "Instabilität" der serotoninhaltigen Speicher gedeutet, eine Auffassung, die auch durch andere Ergebnisse bestätigt zu sein scheint, da auch Substanzen wie das Tyramin und Phenylethylamin (s.o.) Migräneanfälle hervorrufen können. (Schmith et al. 1971).

Ob sich nun hinter der Migräne ein latenter, vor allem die cerebralen Serotoninspeicher betreffender Mangel an 5-HT verbirgt, der nahe der "kritischen Grenze" zum Anfall liegt und diese dann überschreitet, läßt sich in Hinsicht auf die widersprüchlichen Ergebnisse, was z.B. die 5-HIAA angeht, nicht genau sagen. Für diese These könnte die Labilität der Serotoninspeicher gegenüber so verschiedenen Noxen, diätetischen wie Tyramin, Phenylethylamin, pharmakologischen wie PCPA und Reserpin sowie den o.a. Auslösern sprechen.

Gesamtablauf eines Migräneanfalles

Hinsichtlich des pathophysiologischen und pathobiochemischen Gesamtablaufes der Migräne wären zusammenfassend folgende Mechanismen zu diskutieren:

Periphere Mechanismen:

Die peripheren Mechanismen betreffen schwerpunktmäßig das Gefäßsystem, hierbei kommt es durch Freisetzung von Serotonin der Thrombozyten zu einer Vasokonstriktion, einhergehend mit der Prodromalphase der Migräne, dann zu einer erschöpften Ausschüttung mit der Folge reduzierter Aktion des Serotonin auf die Rezeptoren

der Gefäßwand; dies bewirkt eine Dilatation der Gefäße mit Transsudation und peripherer Ödembildung, die mit dem Auftreten von Histamin aus Mastzellen und proteolytischen Enzymen, die ihrerseits im Zusammenwirken mit Serotonin die Schmerzrezeptoren der Gefäßwand reizen, einhergeht. Der Abbau des freigesetzten Serotonins durch Monoaminoxidasen verschiedener Gewebe manifestiert sich als vermehrtes Auftreten von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin. (zit.n.Fanchamps,1975).

Zentrale Mechanismen:

Ähnlich wie bei den peripheren Mechanismen wäre bei den zentralen Mechanismen eine verminderte serotoninerge Aktivität zu diskutieren, einschließlich einer Änderung des Gleichgewichtes in der chemischen Neurotransmission zu Ungunsten des Serotonin. Durch diese Ungleichgewichtigkeit der chemischen Neurotransmission könnte die bei der Migräne auftretenden Begleitsymptomatik, wie z.B. Depression und Angstzustände, ihre Erklärung finden. Eine zentrale Senkung der Schmerzschwelle durch die reduzierte serotoninerge Aktivität, die Auswirkung auf das Enkephalin-System zeigt, ist möglich (s.o., Greenberg-Palmer, 1978).

Die pathophysiologische Rolle der Catecholamine bei der Migräne ist, wenn man nach den bisherigen biochemischen Arbeiten geht, unklar. Konzett et al. (1971) zeigten, daß ischämischer Muskelschmerz die Adrenalin-ausscheidung im Urin ansteigen läßt. Ischämie und Apoxie finden sich schon klinisch (siehe oben) auch bei der

Migräne. Angst hat als psychophysiologisches Korrelat eine erhöhte Adrenalinausscheidung zur Folge (zit.n. Schildkraut und Ketv, 1967). Hochgradige Angst kann zum Migräneanfall gehören (zit.n. Hevck, 1975). Neue, der Kontrolle entzogene Situationen lassen ebenfalls den Adrenalinspiegel steigen (zit.n. Frankenhaeuser, 1975); dies trifft für einen Migräneanfall sicherlich zu. Es ist möglich, daß diese Mechanismen für das vermehrte Auftreten von Vanillinmandelsäure im Urin während und nach dem Anfall verantwortlich sind.

Muskelkontraktionskopfschmerz

Während sich viele Arbeiten mit der Biochemie des Migränekopfschmerzes befassen, sind biochemische Untersuchungen bei Muskelkontraktionskopfschmerzen relativ selten. Der Muskelkontraktionskopfschmerz ist klinisch charakterisiert durch eine Daueranspannung der den Kopf haltenden Nackenmuskeln und der die Galea aponeurotica bewegenden Muskelplatten, die nach Hevck (1975) besonders bei Angst angespannt werden. Dies führt zu meist bilateralen, ziehenden, spannenden, nicht anfallsweisen Kopfschmerzen, die meist im Nacken-Hinterhauptbereich, aber auch diffus um den Schädel auftreten (zit.n. Heyck, 1975).

Es wird die Ansicht vertreten, daß (mehr als bei der Migräne) psychische Ursachen von Bedeutung sind. (zit. n. Bakal, 1975). Aggressionen, Sorgen und Angst sollen z.o.a. Spannungen und Verkrampfungen Anlaß geben. Nach Dalessio (1972, z.n. Bakal) stellen viele Fälle von Muskelkontraktionskopfschmerz eine Art Konversionsneurose dar, bei der Ängstliche und vor allem de-

pressive Symptome vom Patienten in ein für ihn akzeptables physisches Leiden umgedeutet werden. Das Sprichwort: "Mach Dir keine Kopfschmerzen " unterstreicht, daß dieser Kopfschmerztyp zu den häufigsten Arten gehört.

Zur Einordnung dieses Kopfschmerztypes als Muskelspannungs- kopfschmerz trugen die elektromyographischen Studien von Malmö und Shagass 1954 sowie von Sainsburg und Gibson 1954 bei (zit.n. Bakal).

Tunis und Wolf (1954, zit. n. Bakal, 1975) vermuteten hinter den Muskelkontraktionen, die sie im Kopfschmerz- anfall besonders nachwiesen, eine verminderte Durch- blutung der betroffenen Muskeln. Bei Messungen der Pulswellenamplitude der Arteria temporalis war diese im Anfall besonders stark erniedrigt, weniger stark, aber auch auffällig, im freien Intervall.

Für die Psycho-genese spricht zwar auch, daß eine objektivierbare Muskelrelaxation durch Curare das subjektive Spannungsgefühl nicht besserte (Lader und Mathews 1971, zit.n. Bakal), andererseits haben zentral dämpfende Mittel nicht immer eine objektivierbare Reduktion von Potentialen im Elektromyogramm zur Folge (zit.n. Nevck, 1975).

Biochemische Untersuchungen sind rar. Rolf et al. (1977) wiesen im Kopfschmerzstadium und im freien Intervall einen verminderten Serotoningehalt der Thrombocyten nach, hier traten Parallelen zur Migräne zu Tage.

Ziel der Arbeit

Die folgende Studie befaßt sich mit dem Stoffwechsel von Serotonin, Adrenalin und Noradrenalin sowie deren

Metaboliten bei Patienten mit gemeiner Migräne und Muskelkontraktionskopfschmerz. Das Studium der Literatur zeigt, daß bisher jeweils nur wenige Parameter untersucht wurden. Ziel der Arbeit war, durch simultane Bestimmung mehrerer Stoffwechselfparameter einen genaueren Einblick in die Pathobiochemie der gemeinen Migräne und des Muskelkontraktionskopfschmerzes zu gewinnen. Hierbei wurden u.a. biochemische Parameter zur Diagnose, nicht aber zur aktuellen Schmerzstärke in Beziehung gesetzt.

Patienten, Methoden und Material:

Patienten, die an gemeiner Migräne oder Muskelkontraktionskopfschmerz litten, wurden gefragt, ob sie an dieser Studie teilnehmen wollten. Der Zweck der Studie wurde ihnen erläutert. Die mitwirkenden Patienten erhielten eine Flasche zur Sammlung von 24-Std.-Urin, der über 10 ml 6normaler HCl gesammelt wurde. Hinsichtlich des Sammelmodus sowie kühler und dunkler Aufbewahrung wurden die Patienten genau informiert, zwecks Vermeidung verfälschter Meßergebnisse waren sie angewiesen, 3 Tage vor Sammelbeginn keine Medikamente, Kaffee, Tee, Käse-Milchprodukte, Schokolade, Bananen, Nüsse, Tomaten oder Alkohol zu sich zu nehmen. Nach abgeschlossener Urinkollektion wurde der Urin sogleich vormittags abgegeben, das Volumen gemessen, der pH-Wert kontrolliert und eventuell auf pH 3 korrigiert sowie bis zur Analyse bei -20° tiefgekühlt. Die Abnahme venösen Blutes zur Plasma - Serotoninbestimmung, Aufarbeitung sowie Tiefkühlung der Proben erfolgten bei Abgabe des Urins. Bei den Migränikern handelte es sich um 42 ansonsten

gesunden Patienten im Alter von 20 - 61 Jahren, davon 33 Frauen, Die Gruppe der Muskelkontraktionskopfschmerzler umfaßte 8 Probanden im Alter von 22 - 54 Jahren, davon 6 Frauen. Auch hier waren die Patienten ansonsten gesund.

Methoden

Gemessen wurden im 24-Stundenharn Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, die Vanillinmandelsäure sowie die 5-Hydroxyindoleessigsäure. Die Plasmaserotoninbestimmung erfaßte das thrombotische Serotonin.

Die Bestimmung von Adrenalin (frei), Noradrenalin (frei) und Dopamin erfolgte mit Hilfe eines von der Firma Biorad entwickelten Säulentests, wobei o.a. Catecholamine in fluoreszierende Verbindungen übergeführt werden (Trihydroxyindolreaktion) und fluorimetrisch gemessen werden. Hierbei waren folgende Modifikationen nötig: Bei Adrenalin und Noradrenalin mußte die 3-fache Menge an Oxidationsmittel (Kaliumhexazvanoferrat) zugegeben werden. Bei Herstellung der internen Standards erwies sich die dem Urin zuzufügende Menge von Adrenalin und Noradrenalin als zu hoch, so daß von 5,4g Standard auf 0,54g Standard pro Urinprobe übergegangen wurde. Auch für Dopamin mußte das Oxidationsmittel erhöht werden (5-fach). Arbeitsanleitung s. Literaturverzeichnis).

Zur Bestimmung der Vanillinmandelsäure diente das Verfahren von Connellian et al. (1964).

Die Serotoninbestimmung erfolgte nach Weissbach et al. (1961), (leicht modifiziert).

Zur Bestimmung der 5-Hydroxyindoleessigsäure diente das Verfahren von Udenfriend et al. (1955).

Aus organisatorisch-technischen Gründen war es - mit Ausnahme des Serotonins - nicht möglich (11 Personen), eigene Kontrollwerte zu erstellen. Für die Statistik wurden zugrunde gelegt die Literaturwerte, bei denen eine Gleichartigkeit der Methoden vorliegt. Im einzelnen handelt es sich um folgende Quellen:

Die Dopaminwerte wurden den wissenschaftlichen Tabellen Documenta-Geigy, Thieme-Verlag (1975), entnommen, die sich auf die Daten von Voorhess (1967) beziehen.

Sie arbeitete nach ^{der}fluorimetrischen Methode von Carlsson und Waldeck, 1958, Alter der Probanden:

15- 50 Jahre, Männer und Frauen (13 Personen).

Die Noradrenalin-, Adrenalin- und Vanillinmandelsäurewerte stammen aus: Methoden der Hormonbestimmung, Herausgeber: H. Breuer et al. (1975), Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1975.

Prinzip der Adrenalin und Noradrenalinbestimmung ist nach dieser Methode (und auch hier) die Adsorption von Catecholaminen, Säureelution sowie die Überführung in fluoreszierende Verbindungen mittels der Trihydroxyindolreaktion bei verschiedenen pH-Werten. Probanden: 45 Personen, männlich und weiblich, 17 - 52 Jahre alt.

Die Vanillinmandelsäurewerte wurden nach der Methode Pisanos et al. (1962) ermittelt, die hier angewandte Methode basiert auf der Pisanos und ist nur geringfügig modifiziert.

Die 5-HIES-Werte wurden den wissenschaftlichen Tabellen

Documenta-Geig" entnommen, die sich auf die Methode von Mustala et al. (1964) beziehen. Die Methode ist gegenüber der hier verwendeten nur wenig modifiziert (15 Personen).

Material

Die apparative Ausstattung bestand aus einem Zeiss PMQ II-Fluorimeter sowie einem Spektral-Photometer DE-7 der Firma Beckman.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Student- t-Test . Das Signifikanzniveau wurde mit $2P=0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

Abb. 1 zeigt den mittleren thromboctären Serotonin-gehalt von 40 Migränepatienten sowie 8 Patienten mit Muskelkontraktionskopfschmerz. Hierbei fällt gegenüber den Kontrollen bei den Patienten mit gemeiner Migräne und Muskelkontraktionskopfschmerz ein erniedrigter Serotoningehalt der Thrombocten auf; dieser Unterschied ist jedoch nur bei den Migränikern gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ($2P=0,005$); gegenüber der Gruppe der Muskelkontraktionsschmerzler zeigt sich der Serotonin-gehalt der Thrombocten der Migräniker ebenfalls statistisch signifikant erniedrigt ($2P=0,02$).

Aus Abb. 2 gehen erniedrigte 5-Hydroxyindolessigsäurewerte im 24-Std.-Urin bei 42 Migräne- und 8 Muskelkontraktionskopfschmerzpatienten gegen ^{über} den Kontrollen hervor. Diese sind mit $2P=0,001$ bzw. $2P=0,01$

statistisch signifikant. Im Vergleich beider Kopfschmerzgruppen untereinander zeigt sich auch statistisch kein Unterschied.

Aus Abb.3 ist der Dopamingehalt im 24-Std.-Urin bei 42 Migränikern bzw. 8 Muskelkontraktionskopfschmerzpatienten ersichtlich. Im Vergleich zu den Kontrollen und zur Gruppe der MKKS-Patienten erscheint die Ausscheidung bei der gemeinen Migräne zwar höher, statistisch zeigten sich jedoch im Vergleich der Kopfschmerzgruppen untereinander sowie gegenüber den Kontrollen keine signifikanten Unterschiede.

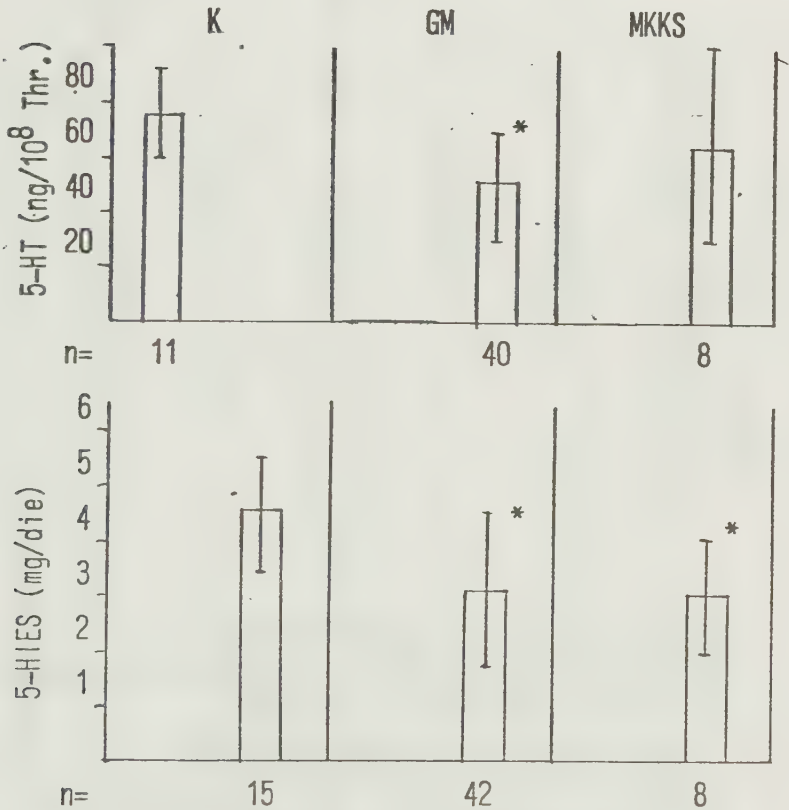
Wie auf Abb. 4 hervorgeht, ist der Noradrenalingehalt im 24-Std.-Urin bei 42 bzw. 8 Patienten beider Kopfschmerzgruppen gegenüber den Kontrollen bei leicht erniedrigtem Noradrenalin der Migräniker nur bei den 8 Muskelkontraktionskopfschmerzpatienten statistisch signifikant niedriger ($2P=0,001$); im Vergleich beider Kopfschmerzgruppen untereinander zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Abb. 5 zeigt bei beiden Kopfschmerzgruppen im 24-Std.-Urin gegenüber den Kontrollen erhöhte Adrenalinwerte, die sowohl bei den 42 Migränikern als auch bei den 8 MKKS-Patienten signifikant sind. ($2P=0,05$ für Migräne, $2P=0,001$ bei MKKS). Der statistische Vergleich beider Kopfschmerzgruppen untereinander ergibt keine signifikanten Abweichungen.

Eine ähnliche Konstellation zeigt Abb. 6 für die

24-Std.-Ausscheidung von Vanillinmandelsäure bei denselben Patienten, wobei gegenüber den Kontrollen jedoch nur die Vanillinmandelsäurewerte der Migräniker auch statistisch signifikant erhöht ($2P=0,001$) sind. Im Vergleich untereinander ergab sich kein signifikanter Unterschied. Eine Zusammenstellung der einzelnen Meßwerte in tabellarischer Form findet sich am Schluß der Arbeit.

5-Hydroxytryptamin in Thrombozyten
und 5-Hydroxyindolessigsäure -24^h Harnausscheidungen
bei gemeiner Migräne und Muskelkontraktionskopfschmerz



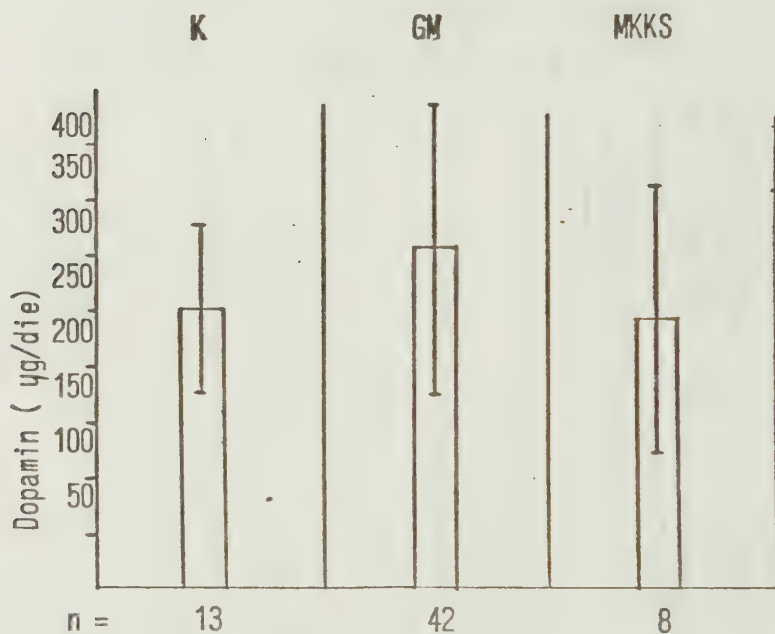
Zeichenerklärung: K = Kontrollgruppe

GM= gemeine Migräne; MKKS= Muskelkontraktionskopfschmerz;

n= Zahl der untersuchten Personen

□ = Mittelwert; I = Standardabweichung

* = signifikant unterschiedlich von Kontrollgruppe (t-Test)

Dopaminbei gem. Migräne und Muskelkontraktionskopfschmerz- 24^h Harnausscheidungen -Zeichenerklärung: K = Kontrollgruppe;

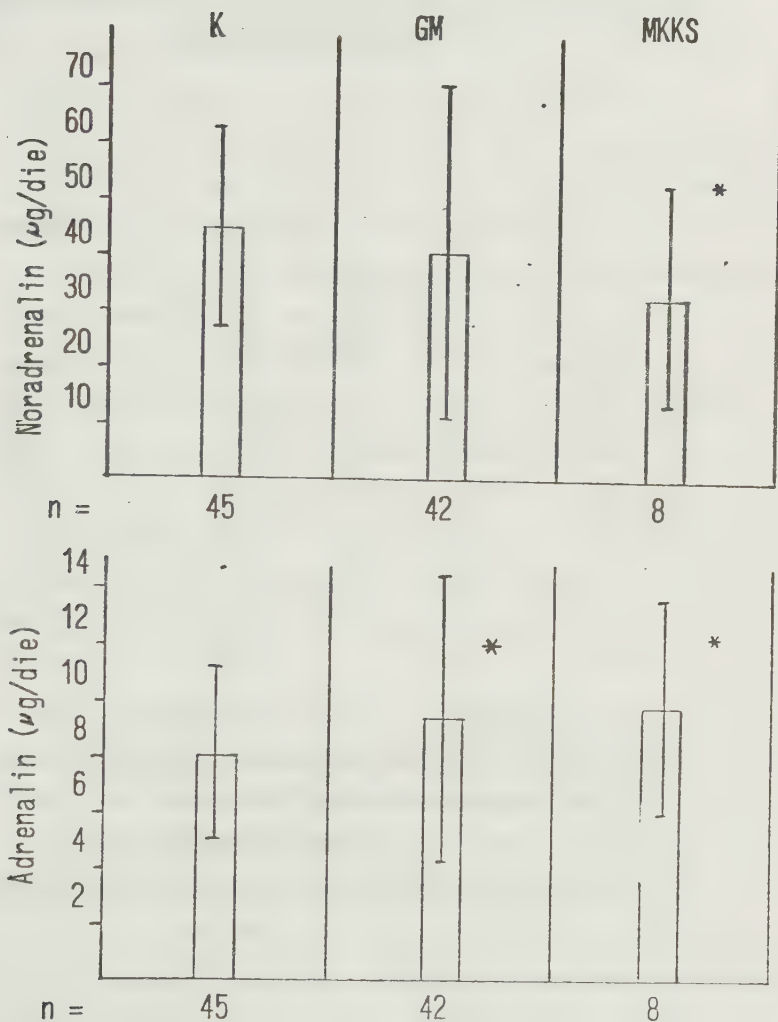
GM = gemeine Migräne; MKKS = Muskelkontraktionskopfschmerz;

n = Zahl der untersuchten Personen

□ = Mittelwert; I = Standardabweichung

Statistik: K : GM und K : MKKS: keine statistisch
signifikanten Unterschiede (t-Test)

Noradrenalin und Adrenalin
bei gem. Migräne und Muskelkontraktionskopfschmerz
- 24^h Harnausscheidungen -



Zeichenerklärung: K = Kontrollgruppe;

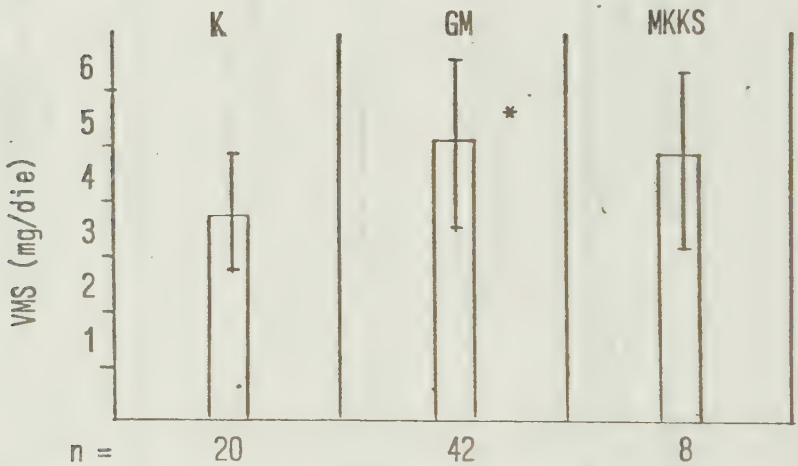
GM = gemeine Migräne; MKKS = Muskelkontraktionskopfschmerz;

n = Zahl der untersuchten Personen

□ = Mittelwert; I = Standardabweichung

* = signifikant unterschiedlich von Kontrollgruppe (t-Test)

Vanillinmandelsäure
bei gem. Migräne und Muskelkontraktionskopfschmerz
- 24^h Harnausscheidungen -



Zeichenerklärung: K = Kontrollgruppe;

GM = gemeine Migräne; MKKS = Muskelkontraktionskopfschmerz;

n = Zahl der untersuchten Personen

□ = Mittelwert; I = Standardabweichung;

* = signifikant unterschiedlich von Kontrollgruppe (t-Test)

Diskussion

Die Meßergebnisse seien hier noch einmal kurz zusammengefaßt:

Bei der gemeinen Migräne zeigte sich ein statistisch signifikant erniedrigtes thrombocytäres Serotonin, im 24-Std.-Urin fanden sich eine statistisch signifikant erniedrigte 5-Hydroxyindolessigsäure, erhöhte Dopaminwerte indifferente Noradrenalin- sowie statistisch signifikant erhöhte Adrenalin- und Vanillinmandelsäurewerte.

Beim Muskelkontraktionskopfschmerz fanden sich ein statistisch indifferentes leicht erniedrigtes Serotonin, erniedrigte^{werte}signifil 5-Hydroxyindolessigsäure, ein indifferentes Dopamin, ein signifikant erniedrigtes Noradrenalin sowie erhöhte Adrenalin- und Vanillinmandelsäurewerte, wobei nur letztere statistisch signifikant sind. Im Vergleich beider Kopfschmerzgruppen untereinander fand sich als einziger statistisch signifikanter Unterschied ein erniedrigtes Serotonin ($2P=0,02$) der Migräniker.

Gemeine Migräne:

Der signifikant erniedrigte Serotonin-Plasmaspiegel bei Migränikern im Vergleich zu Normalpersonen scheint die Annahme eines gestörten 5-HT-Metabolismus zu bestätigen. Auch die erniedrigte 5-Hydroxyindolessigsäure, die zu den eigenen Serotoninwerten paßt, bestätigt die Serotoninhypothese der Migräne. Die erniedrigte Ausscheidung nach dem Anfall (Deanovic et al. 1975), die Mitteilung Curzons (1968, zit.n. Curzon 1966), daß im Intervall eher erniedrigte Urinwerte auftraten, sowie die nach Kangasniemi (1972) im Intervall normalen Befunde machen

die Deutung der eigenen, einem Mischkollektiv entstammenden Werte zwar nicht einfacher, nichts destoweniger ergibt sich aber eine zusätzliche Erklärungsmöglichkeit der Rolle des 5-HT bei der Migräne.

Auch hinsichtlich der Catecholamine ergeben sich Übereinstimmungen zu den bisher zitierten Arbeiten.

Die Deutung der signifikant erhöhten VMS sowie des erhöhten Adrenalins muß sich auch - wegen des hier vorliegenden Mischkollektivs - auf die Zeit zwischen den Anfällen erstrecken, wobei die o.a. Persönlichkeitsfaktoren von Wichtigkeit sein könnten.

Angst kommt nicht nur im Migräneanfall vor, sondern findet sich auch in Form defensiv - ängstlicher Charakterzüge bei Migränikern. Angst bewirkt eine erhöhte Adrenalinausscheidung (zit.n. Schildkraut und Kety, 1967).

Neue, der Kontrolle entzogene Situationen lassen die Adrenalinausscheidung ansteigen. (Frankenhaeuser s.o.) was Euler und Lundberg (1953) in ihrem klassischen Experiment nachwiesen. Flugunerfahrene Passagiere zeigten in der Nacht vor dem Flug und auch während des Fluges eine alleinige Erhöhung des Adrenalins im Urin, verglichen mit Nächten ohne Flug am folgenden Tag bzw. normaler Aktivität am Boden. Flugerfahrene Piloten dagegen zeigten, verglichen mit ihrer normalen "Bodenarbeit", sowohl signifikante Erhöhungen des Adrenalins als auch des Noradrenalins im Urin. Migräniker, routinegebunden und perfektionistisch, könnten hier besonders anfällig sein. Erhöhte Exkretion von Adrenalin scheint somit

bei Angstzuständen oder bedrohlichen Situationen ungewisser oder unvorhersehbarer Natur, bei denen aktiv beherrschtes Verhalten nötig ist, aber nicht erreicht werden kann, vorzukommen. Erhöhte Exkretion von Noradrenalin soll bei Zuständen von Ärger oder Aggression oder in Situationen, die herausfordernd, aber vorhersehbar sind und die aktives und angemessenes Handeln erfordern, vorkommen. (zit. n. Schildkraut und Kety, 1967).

Die erhöhten Adrenalin- und Vanillinmandelausscheidungen bei leicht erniedrigtem Noradrenalin können hier als Bestätigung dieser, nur auf Migräniker angewandten Theorien dienen.

Auch das erhöhte Dopamin läßt sich in diesen Kontext gut einordnen. Insgesamt zeigt sich hier anhand der gemessenen 24-Stunden-Mengen ein erhöhter Durchsatz an Catecholaminen, was physiologisch-biochemisch so zu erklären sein könnte, daß verschiedene Streßformen eine vermehrte Aktivität der Catecholamine synthetisierenden Enzyme bewirken (Kopin 1976). Zusätzlich erklärend für die erhöhte Adrenalinausscheidung könnten die biochemischen Untersuchungen sein, aus denen sich die Wechselwirkung von Indol - und Catecholaminstoffwechsel herleiten läßt.

G. Teleqv und Istvan Vermees konnten im Tierversuch zeigen, daß verschiedenen Streßformen im Hypothalamus und in Gebieten des limbischen Systems den 5-HT-Gehalt erniedrigen, den 5-HT-Metabolismus verlangsamen und den synaptischen 5-HT-Transport reduzieren. Damit zusammen geht eine Aktivierung der Hypophysen-NNR-Achse, was zu einer erhöhten Cortisolausscheidung führt, wodurch der 5-HT-Gehalt wieder hergestellt wird. Ein erniedrigtes 5-HT

(cerebral) scheint Streßmechanismen zu fördern, ein erhöhtes zu minderen (Telegdy et al. 1976).

Ähnliche Ergebnisse erhielt auch Vernikos-Danellis (Vernikos-Danellis et al. 1979). Cortisolmessungen wurden hier zwar nicht durchgeführt, auch nahmen o.a. Autoren keine Catecholaminbestimmungen vor, doch ist bekannt, daß, auch beim Tier, Corticosteroide eine verstärkte biochemische Umwandlung von Noradrenalin zu Adrenalin bewirken (Wortmann, Axelrod, 1965, zit. n. Schildkraut und Kety 1967).

Geht man davon aus, daß ein Stressor Emotionen, wie z.B. kontrollierte Aggression, einen Migräneanfall auslösen kann, und Migränepatienten vermutlich labile Serotoninspeicher haben und damit für o.a. Streßmechanismen besonders empfindlich sind, so lassen sich die eigenen Werte, den Indolamin- und Catecholaminstoffwechsel betreffend, zwanglos deuten, vielleicht im Sinne eines circulus vitiosus: Streß bewirkt eine mehr oder weniger ausgeprägte Entleerung der cerebralen Serotoninspeicher, wodurch biochemisch Streßmechanismen gefördert werden; Streß andererseits geht mit einem erhöhten biochemischen Umsatz von Catecholaminen einher, so daß es möglicherweise nur eines kleinen zusätzlichen stressorischen Anstoßes bedarf, um einen Anfall auszulösen, mit der Folge einer weiteren Entleerung der Serotoninspeicher. Unter diesem Aspekt wird auch verständlicher, daß Substanzen wie das Phenyläthylamin, sowie das Tyramin als indirekte Sympathomimetika Migräneanfälle auslösen können (Smith et al. 1971, Friedmann 1971; Sandler et al. 1974). Vielleicht läßt sich dieses Ergebnis durch Inkubations-

versuche mit Catecholaminen weiter bestätigen.

Daß mit den eigenen Werten auch ein zentrales Defizit in Indolaminen erfaßt sein könnte, läßt sich hiermit sowie aus den bisher geschilderten klinisch-pharmakologisch nachgewiesenen zentralen Störungen des Serotoninmetabolismus annehmen.

Einen zusätzlichen Hinweis gibt Stahl (1977), der anhand morphologischer und biochemischer Charakteristika serotoninerger Synaptosomen einerseits und Thrombocyten andererseits weitgehend Übereinstimmungen feststellt und die Thrombocyten als Modell zentraler Synaptosomen ansieht. Hinsichtlich Speicherung, Aufnahme und Abbau durch Desaminierung von Serotonin (MAO) sollen die Thrombocyten analog den Synaptosomen arbeiten.

Bei verschiedenen neurologisch-psychiatrischen Leiden sind Störungen thrombocytärer serotoninerger Mechanismen beschrieben worden, so auch bei der Migräne (s.o.), so daß dieser Ansatz berechtigt zu sein scheint.

Muskelkontraktionskopfschmerz

Auffällig ist das leicht erniedrigte Serotonin, das sich im Vergleich zu Kontrollen als statistisch indifferent und im Vergleich zur Migräne als signifikant höher zeigte. Es ist möglich, daß bei einer größeren Patientenzahl niedrigere Werte gefunden worden wären, da der MKKS klinisch sowie biochemisch (erniedrigtes Plasma - 5 - HT, Rolf et al. 1977, s.o.) Übereinstimmungen mit der Migräne zeigt.

Daß im Indolaminstoffwechsel Änderungen beim MKKS möglich

sind, zeigen auch ^{die} erniedrigten 5-HIES-Werte, aus denen sich dann auch Rückschlüsse auf die hier nicht deutlich erniedrigten 5-HT-Werte ziehen lassen.

Auch bei den Catecholaminen zeigen sich Übereinstimmungen. Die erhöhte VMS sowie das erhöhte Adrenalin bieten ein gutes biochemisches Korrelat zu Klinik und Persönlichkeit der MKKS-Patienten, was Angst und Depression angeht. Das stärker erniedrigte Noradrenalin, das bei Ärger, der sich äußert, herausfordernden, aber beherrschbaren Situationen sowie Aggression erhöhte Werte zeigt, läßt ebenfalls Rückschlüsse auf Psyche und Persönlichkeit zu. Das hier indifferente Dopamin mag zu dem erniedrigten Noradrenalin und dem erhöhten Adrenalin passen.

Es ist möglich, daß mit den eigenen Werten ebenso wie bei der Migräne eine zentrale Beteiligung des Indolaminstoffwechsels mit daraus folgender Wirkung auf die hypothalamo-hypophysäre-adrenale Achse erfaßt ist. Zur genaueren Besprechung sei auf den Abschnitt "Migräne" verwiesen.

Vergleich zwischen gemeiner Migräne und Muskelkontraktionskopfschmerz

Muskelkontraktionskopfschmerz und Migräne zeigen somit biochemische und z.T. klinische Übereinstimmungen, was Angst und Depressionen betrifft. Für beide dürfte die Erkenntnis zutreffen, daß auch hier Angst und Depressionen das Schmerzerleben verstärken und die entgegengesetzte psychische Verfassung, die mehr oder weniger schmerzhemmend wirkt (zielgerichtete Anspannung,

Aggression, die sich äußert, herausfordernde, aber beherrschbare Situationen (s.o.) demgegenüber in den Hintergrund tritt. Erinnert sei hier an das Zitat von Montaigne: "Nous sentons plus un coup de rasoir du chirurgien que dix coups d'épée en la chaleur du combat".

Insgesamt gesehen zeichnen sich bei der gemeinen Migräne und beim Muskelkontraktionskopfschmerz, möglicherweise auch beim Schmerz überhaupt, trotz quantitativer Unterschiede biochemisch gleichartige Tendenzen ab, insofern als bei beiden Formen erniedrigte Werte im Serotoninstoffwechsel, ein erniedrigtes Noradrenalin sowie ein erhöhtes Adrenalin bei einem sich indifferent zeigenden Dopamin gefunden wurden.

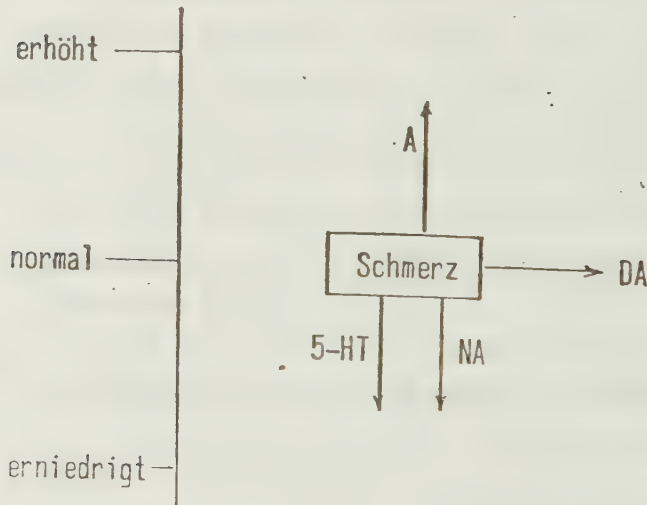
Diese biochemischen Änderungen im Haushaltbiogener Amine können mit Abb. 7 rein quantitativ als reduzierte Aktivität des serotoninergeren Systems bei partiell gesteigerter Aktivität des catecholaminergeren Systems gedeutet werden.

Vaskulärer Kopfschmerz, gemeine Migräne
und Muskelkontraktionskopfschmerz

Biochemische Mechanismen

- Ergebnisse -

Menge biogener
Amine im Organismus



Zeichenerklärung: Biogene Amine: A = Adrenalin;
DA = Dopamin; NA = Noradrenalin; 5- HT = 5-Hydroxytryptamin

Literaturverzeichnis

- 1) Ad Hoc Committee on the Classification of Headache of the National Institute of Neurological Diseases and Blindness: Classification of Headache. Arch. Neurol. 1962, 6, S.173-176
- 2) Anthony, M., Hinterberger, H.: Amine Turnover in Migraine Proc. Aust. Ass. Neur. 1975, 12, S.43-47
- 3) Anthony, M., Hinterberger, H., Lance, J.W.: The Possible Role of Serotonin to the Migraine Syndrome Res.Clin.Stud.Headache 1969, 2, S.29-59
- 4) Anthony, M., Hinterberger, H., Lance, J.W.: Plasma Serotonin in Migraine and Stress Arch. Neurol. 1967, 16, S. 544-552
- 5) Bakal, D.A.: Headache: A Biopsychological Perspective Psychological Bulletin, 1975, 82, S.369-382
- 6) Barolin, G.S., Schnabert, G., Dornauer, U., Gell, G., Samella, A., Siakos, G.: Feldstudie über Kopfschmerz Wien. Z. Nervenheilkunde, 1973, 31, S.125-138
- 7) BIO-RAD Laboratories GmbH, 8 München 66 Limesstr. 71, Postfach 2260, Lit. eb da
- 8) Breuer, H., Hamel, D., Krüskemper, H.L.: Methoden der Hormonbestimmung Georg Thieme Verlag 1975, S.150-159
- 9) Bussone, G., Giovannini, P., Boiardi, A., Boeri, R.: A Study of the Activity of Platelet Monoamine Oxidase in Patients with Migraine Headaches or with Cluster Headaches Eur.Neur. 1977, 15, S.157-162
- 10) Carlsson, A., Waldeck, B.: A Fluorimetric Method for the Determination of Dopamine (3-Hydroxytyramine) Acta Physiol. Scand. 1958, 44, S.293
- 11) Chase, T.N., Murphy, D.L.: Serotonin and Central Nervous System Function Annual Review of Pharmacology 1973, 13, (32), S.181-197
- 12) Connelian, T.P., Godfrey, J.M.: The Routine Determination of Urinary 4-Hydroxy-3-methoxymandelic Acid Clin.Chim.Acta: 1964, 9, S.410-412
- 13) Curran, D.A., Hinterberger, H., Lance, J.W.: Total Plasma-Serotonin, 5-Hydroxyindoleacetic acid and p-Hydroxy-m-Methoxymandelic Acid Excretion in Normal and Migrainous Subjects Brain 1965, 88, S.997-1001
- 14) Curzon, G., Theaker, O., Phillips, B.: Excretion of 5-Hydroxyindolylacetic Acid (5-HIAA) in Migraine J. Neurol.Neurosurg.Psychiat. 1966, 29, S.85-90
- 15) Curzon, G.: 5-Hydroxyindoles and Migraine Advances in Pharmacology, 1968, 6, S.191-200
- 16) Dalsgaard-Nielsen, T., Genefke, I.K.: Serotonin (5-Hydroxytryptamine) Release and Uptake in Platelets from Healthy Persons and Migrainous Patients in Attack-Free Intervals Headache, April 1974, S.26-32
- 17) Da Prada, M., Pletscher, A.: Uptake, Metabolism, Storage, and Release of 5-Hydroxytryptamine in Blood Platelets Res.Clin.Stud. Headache, 1972, 3, S.202-213
- 18) Deanovic, Z., Iskrac, S., Dupelj, M.: Fluctuation of 5-Hydroxy-Indole Compounds in the Urine of Migrainous Patients Biomedicine, 1975, 23, S.346-349
- 19) Euler, U.S.v., Lundberg, U.: Effect of Flying on the Epinephrine Excretion in Air Force Personnel Journal of Applied Physiology, 1953, 6, S.551-555

- 20) Fanchamps, A.: Einteilung, Pathogenese und medikamentöse Behandlung der Migräne und verwandter Kopfschmerzen
Med. Welt, 1975, 26, Heft 35, S.1518-1523
- 21) Franchi, B., Anselmi, B., Michelacci, S.: Change in Serotonin and Catecholamines Vascular Reactivity During Migraine Attack
Res. Clin. Stud. Headache, 1972, 3, S.304-309
- 22) Frankenhaeuser, Marianne: Experimental Approaches to the Study of Catecholamines and Emotion. In: Levi, L., (ed): Emotions-Their Parameters and Measurement
Raven Press, 1975, New York, S.209-234
- 23) Friedman, A.P.: Metabolic Abnormalities in Migraine
Annals of Internal Medicine, 1971, Vol. 75, 5, S.801-802
- 24) Greenberg, S., Palmer, G.G.: Biochemical Basis of Analgesia: Metabolism, Storage, Regulation, and Action
Dental Clinics of North America, 22 (1), 1978, S.31-46
- 25) Heyck, H.: Der Kopfschmerz
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975
- 26) Kangasniemi, P.J.: Changes in Serotonin Metabolism during Migraine Attacks
Monogr. neural Sci., 1976, 3, S.60-66
- 27) Kangasniemi, P.J., Sonnini, U., Rinne, U.K.: Excretion of free and conjugated 5-HIAA and VMA in urine and concentration of 5-HIAA in CSF during migraine attacks and free intervals
Headache, 1972, 12, S.62-65
- 28) Konzett, H., Hörtnagl, H., Hörtnagl, Heide, Winkler, H.: On the Urinary output of Vasopressin, Ephinephrine and Norepinephrine during different Stress Situations
Psychopharmacologia 1971, 21, S.247-256
- 29) Kopin, I.J.: Catecholamines, Adrenal Hormones, and Stress
Hospital Practice 1976, 3, S.49-55
- 30) Lance, J.W., Anthony, M., Somerville, B.: Facial Thermography in Cerebral Vascular Insufficiency and Migraine
Proc. Austr. Ass. Neur., 1973, 9, S.31-38
- 31) Messing, R.B., Lytle, L.D.: Serotonin containing Neurons: Their Possible Role in Pain and Analgesia
Pain, 1977, 4, S.1-21
- 32) Montaigne, M.de, in: Essais
édits par J.V. Leclerc
Garnier Frères, Paris 1865, S.374-375
- 33) Mustala, O.O., Tuomistu, J.J., Airaksinen, M.M.: A New Modification for the Determination of 5-Hydroxyindolic Acid in Urine
Scan. J. Clin. and Lab. Investigation, 1964, 16, S.655-660
- 34) Pisano, J.J., Crout, J.R., Abraham, D.: Determination of 3-Methoxy-4-Hydroxymandelic Acid in Urine
Clin. Chim. Acta, 1962, 7, S.285-291
- 35) Poloni, M., Nappi, G., Arrigo, A., Savoldi, F.: Cerebrospinal Fluid 5-Hydroxyindoleacetic Acid Level in Migrainous Patients during Spontaneous Attacks, during Headache-Free Periods and Following Treatment with L-Tryptophan
Experientia, 1974, 6, S.640-641
- 36) Rolf, L.H., Wiele, G., Brune, G.G.: Serotonin in Platelets in patients with migraine and musclecontraction Headache
Excerpta Medica, International Congress Series, 1977, 427, 11

- 37) Rydzewski, W.: Serotonin (5-HT) in Migraine: Levels in Whole Blood in and between Attacks
Headache, 1976, 3, S.16-19
- 38) Sandler, M., Bonham Carter, S., Goodwin, B.L., Ruthven, C.R.J., Youdim, M.B.H., Hanington, E., Cuthbert, M.F., Pare, M.B.: Multiple Forms of Monoamino Oxidase: Some In Vivo Correlations, in: Usdin, E. (Ed.): Neuropsychopharmacology of Monoamines and Their Regulatory Enzymes
Raven Press, N.Y., 1974, S.3-10
- 39) Sandler, M., Youdim, M.B.H., Hanington, E.: A Phenylethylamine Oxidising Defect in Migraine
Nature, 1974, 250, 26, S.335-337 (s.a.o.: Sandler et al 1974)
- 40) Sicuteri, F.: Migraine, A central Biochemical Dysnociception, Headache, Sept. 1976, S.145-159
- 41) Sicuteri, F.: Headache Biochemistry and Pharmacology
Archivos da Neurobiologia, 1974, 37, S.27-65 (s.a. Sicuteri '76)
- 42) Sicuteri, F.: Dopamine, The second Putative Protagonist in Headache
Headache, July 1977, S.129-131
- 43) Sicuteri, F., Buffoni, F., Anselmi, B., Del Bianco, P.L.: An Enzyme (MAO) Defect on the Platelets in Migraine
Res.clin.Stud.Headache, 1972, 3, S.245-251
- 44) Sicuteri, F., Anselmi, B., Testi, A.: Biochemical Investigations in Headache: Increase in the Hydroxyindoleacetic Acid Excretion During Migraine Attacks
Int.Arch.Allergy 1961, 19, S.55-58
- 45) Sicuteri, F., Anselmi, B., Del Bene, E., Galli, P.: 5-Hydroxytryptamine and Pain Modulation in Man: a Clinical Pharmacological Approach with Tryptophan and Para-chlorophenylalanine
Acta vitamin.enzymol., 1975, 29, S.66-68
- 46) Smith, I., Kellow, A.H., Mullen, P.E., Hanington, E.: Migraine and Tyramine Metabolism
Nature 1971, Vol. 230, March 26, S.246-248
- 47) Schildkraut, J.J., Kety, S.S.: Biogenic Amines and Emotion
Stahl, 7.April 1967, Vol. 156, Nr.3771, S.21-30
- 48) Stahl, S.M.: The Human Platelet. A Diagnostic and Research Tool for the Study of Biogenic Amines in Psychiatric and Neurologic Disorders
Arch. Gen. Psychiatry 1977, May 34, S.509-516
- 49) Telegdy, G., Vermes, I.: Changes induced by Stress in the Activity of the serotonergic System in limbic Brain Structures. In: Catecholamines and Stress, Ed.: Usdin, E., Kopin, I.J., Pergamon Press, Oxford 1976, S.145-155
- 50) Udenfriend, S., Titus, E., Weissbach, H.: The identification of 5-hydroxy- β -indoleacetic acid in normal urine and a method for its assay
J. Biol. Chem. 216, S.499, 1955
- 51) Vernikos-Danellis, J., Berger, P.A.: Brain Serotonin and the Pituitary-Adrenal System
in: Barchas, J., Usdin, E.: Serotonin and Behaviour
Academic Press, New York 1974, S.173-177
- 52) Voorhess, U.L.: Urinary Catecholamine Excretion by Healthy Children
Pediatrics 39, S.252, 1967

- 53) Weissbach, H., Redfield, B.G.: Factors affecting the uptake of 5-Hydroxytryptamine by human Platelets in an inorganic medium
Journal of Biological Chemistry 1961, 235, S.3287-3291
- 54) Wissenschaftliche Tabellen-Documenta Geigy
Hrg: Diem, K., Lentner, G.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1975

Meßergebnisse: Migräne

Pat. Geschl. Alt. Dop. Nor. Adr. VMS 5-HT 5HIAA
 $\mu\text{g}/24\text{h}$ $\mu\text{g}/24\text{h}$ $\mu\text{g}/24\text{h}$ $\text{mg}/24\text{h}$ $\text{ng}/10\text{Thrmg}/24\text{h}$

E.M.	W.	60	218,20	2,84	7,63	5,14	40,00	1,73
B.I.	W.	60	161,38	17,24	10,14	4,97	-	3,24
V.G.	M.	31	371,72	52,90	17,25	8,12	113,99	3,92
I.M.	W.	29	362,07	60,18	11,09	4,21	32,55	4,25
E.M.	W.	40	205,51	48,52	3,15	5,64	43,68	2,98
D.G.	W.	41	427,20	40,97	7,22	4,87	67,96	5,31
F.M.	W.	58	236,00	30,67	6,51	6,16	68,38	3,42
G.W.	M.	41	90,55	38,78	14,37	4,08	88,23	2,30
H.R.	M.	30	92,06	13,06	10,33	3,78	15,04	1,70
W.J.	W.	22	262,99	16,96	9,22	4,67	58,67	3,30
G.R.	W.	30	270,58	0,00	21,78	3,45	71,02	2,73
D.G.	W.	32	200,26	34,84	15,00	5,36	51,66	2,98
J.M.	W.	24	328,30	54,80	18,75	5,80	98,45	2,92
H.J.	M.	31	338,58	20,40	18,94	6,47	38,37	7,99
R.K.	W.	21	376,43	32,69	11,76	4,48	65,20	1,08
S.E.	W.	41	213,30	14,61	15,14	4,58	37,47	2,95
B.H.	W.	20	392,00	56,22	8,74	5,11	16,80	3,65
H.M.	M.	20	200,30	24,21	4,70	2,96	20,33	2,45
B.R.	W.	21	149,76	11,07	4,71	5,04	41,33	3,68
B.J.	M.	20	398,00	43,21	6,88	5,27	27,91	2,25
M.A.	W.	22	356,30	23,29	10,39	4,73	116,04	3,03
H.A.	W.	28	421,40	47,22	17,34	6,94	69,14	4,14
H.C.	W.	30	569,43	79,50	7,27	4,65	53,14	2,93
J.R.	W.	20	378,00	36,58	12,18	6,74	51,04	3,68
T.K.	W.	42	141,98	0,00	13,18	2,19	57,80	2,28
V.C.	W.	20	152,73	6,80	4,36	1,59	41,55	1,08
S.G.	M.	44	549,50	75,16	14,26	9,59	75,73	6,59
B.G.	W.	58	375,93	0,00	15,13	6,45	27,49	1,89
N.D.	W.	20	208,50	0,00	11,19	4,53	52,75	1,87
E.K.	W.	35	322,00	19,76	14,36	2,18	52,08	1,33
V.A.	W.	37	277,60	13,00	7,40	5,03	41,93	1,77
G.M.	W.	23	564,73	62,80	7,72	5,72	68,23	4,46
L.M.	W.	43	132,50	5,76	3,44	6,15	72,43	3,18
Z.K.	W.	42	405,57	44,42	3,49	7,69	12,29	5,00
L.P.	M.	36	421,30	54,06	4,26	6,40	1,51	2,26
G.T.	W.	25	336,00	45,68	4,49	3,29	21,95	3,74
M.A.	W.	43	131,90	43,40	5,20	4,40	28,71	1,19
R.S.	W.	29	363,60	39,02	16,51	3,63	43,35	2,31
W.U.	W.	37	274,78	49,39	6,15	3,33	52,59	2,00
T.I.	W.	39	344,35	66,00	0,51	3,49	124,90	3,12
R.E.	M.	31	570,10	31,15	3,16	7,23	-	3,73
J.H.	W.	39	309,50	26,39	2,49	3,31	45,15	2,19

N= 42	(	N=42	)	N=40	N=42	
Mittelwerte:	304,83	40,31	9,86	5,00	52,67	3,07
Standardabw:	128,23	30,23	5,21	1,62	27,92	1,38
Kontrollen:	N=13	N=45	N=45	N=20	N=11	N=15
Mittelwerte:	249,10	45,00	8,10	3,70	75,90	4,50
Standardabw:	74,90	17,50	5,10	1,10	11,50	1,
Statist. Ergebnis :			↑	↑	↓	↓
Sign. iv. bel. : :	NS	NS	0,05	0,001	0,05	0,001

Meßergebnisse: Muskelkontraktionskopfschmerz

Pat.	Geschl.	Alt.	Dop. $\mu\text{g}/24\text{h}$	mor. $\mu\text{g}/24\text{h}$	Adr. $\mu\text{g}/24\text{h}$	VMS $\text{mg}/24\text{h}$	5-HT $\text{ng}/10\text{hr.}$	5-IAA $\text{mg}/24\text{h}$
H.G.	M.	38	162,76	38,83	6,26	5,37	10,58	2,48
E.I.	W.	22	430,60	40,47	16,06	8,51	38,21	4,60
S.U.	W.	37	41,89	0,00	11,32	2,05	107,34	0,70
B.E.	W.	36	304,80	13,87	7,99	4,34	126,39	2,54
M.B.	W.	27	427,90	65,40	16,31	5,56	63,66	4,01
S.K.	M.	40	149,22	54,06	7,53	3,52	84,39	3,96
G.S.	W.	38	210,09	22,52	6,26	4,00	65,45	2,82
D.I.	W.	54	247,69	28,18	8,09	5,35	35,74	3,22

N = 8 (N = 8)

Mittelwerte:	246,87	32,92	9,98	4,84	66,47	3,04
Standardabw:	127,41	19,91	3,87	1,77	36,16	1,14
Kontrollen:	N=13	N=45	N=45	N=20	N=11	N=15
Mittelwerte:	249,10	45,00	3,10	3,70	75,80	4,50
Standardabw:	74,30	17,50	3,10	1,10	17,33	1,10

Stat. Ergebnis : ↓ ↑ ↓

Sign.Niv.bei 22: NS 0,001 0,001 NS NS 0,01

D a n k s a g u n g

Für ihre Hilfe bei den labortechnischen Untersuchungen danke ich Fräulein Annette Athmann und Herrn Dr. Ludger Rolf, der mich auch bei Erstellen dieser Arbeit unterstützte. Herr Professor Dr. Günter G. Brune, der dieses interessante Thema an mich vergab, half durch wertvolle Ratschläge beim Abfassen der Arbeit.

Bei den vielen Schwierigkeiten, die mit dem Erstellen einer Dissertation verbunden und allein kaum zu bewältigen sind, haben die Genannten einen für mich äußerst wichtigen Beitrag geleistet.

Ihnen sei deshalb an dieser Stelle nochmals herzlich gedankt.

Lebenslauf

Ich bin am 8. August 1953 in Wuppertal als erstes von fünf Kindern geboren. Meine Eltern sind der Kaufmann Rolf-Werner Reinecke und die Dipl.-Handelslehrerin Ellen Reinecke, geb. Voß. Aufgewachsen bin ich in Ennepetal (Westfalen), wo ich von 1960-1964 die Volksschule Altenvoerde und bis zum Abitur 1972 das städtische neusprachliche Reichenbach-Gymnasium besuchte. Vom Wintersemester 1972/73 an studierte ich an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster zunächst Rechtswissenschaften, dann, ab Sommersemester 1973, Humanmedizin. Am 25. August 1975 bestand ich dort die Ärztliche Vorprüfung, am 31. August 1976 den ersten und am 31. August 1978 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung. Mein praktisches Jahr verbrachte ich an den Städtischen Krankenanstalten Bielefeld-Mitte, wo ich mich neben den Pflichtfächern Innere Medizin und Chirurgie für die Gynäkologie und Geburtshilfe als Wahlfach entschied. Am 15. Oktober 1979 bestand ich in Münster den schriftlichen und am 16. November 1979 in Bielefeld den mündlichen Teil des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung. Am 14. Dezember 1979 erhielt ich die Approbation als Arzt. Daraufhin wurde ich Anfang Februar 1980 zwecks Ableistung meines Grundwehrdienstes zur Bundeswehr einberufen. Nach Absolvierung der vorgeschriebenen Lehrgänge in München und einer vierwöchigen Zeit als Standortarztvertreter in Detmold wurde ich zum Panzerbataillon 214 in Augustdorf/Lippe versetzt, wo ich seitdem als Stabsarzt und Bataillonsarzt diene. Ich bin seit Juli 1979 mit Andrea Reinecke, geb. Gresser, verheiratet.

Beruflich strebe ich den Facharzt für Neurologie und Psychiatrie an.

